MEMORIAS
DO
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Tomo XXVIII Julho—1934 Fasciculo 3

Sobre a distribuição da nucleina no virus tuberculoso (*)

por

A. FONTES

(Professor e Chefe de Serviço no Instituto Oswaldo Cruz)

(Com a estampa LIX)

Técnica:

Reagentes: Alcool a 96°.

Benzol.

A — Solução normal de HCl.

B — Liquido de Feulgen (acido-fucsina sulfuroso).

Preparação:

Dissolver 1 gr. de fucsina basica em 200 cc. de agua fervente. Quando a temperatura baixar a 50.° C. filtrar em papel. Juntar ao filtrado 20 cc. da solução normal de HCl.

Quando a temperatura do filtrado baixar mais ou menos a 25.° C. juntar 1 gr. de bisulfito de sódio anídro (pro-analise). Deixar em frasco fechado, ao menos 24 horas, em lugar escuro, á temperatura ambiente.

(*) Recebido para publicação a 10 de Novembro de 1933.

C — Solução de SO_2. (Convem ser recentemente preparada).

A 200 cc. de agua juntar 10 cc. de uma solução de bisulfito de sódio a 10 % e adicionar 10 cc. de solução normal de HCl.

Procedimento:

Pequenos fragmentos de cultura em véo em meio de Sauton, de bacillo da tuberculose do tipo humano, com 45 dias de idade, foram depositados cuidadosamente em laminas e esfregados brandamente com o fim de obter o espalhamento mais perfeito possivel. As laminas foram imediatamente imersas em alcool a 96°, oude permaneceram durante 48 horas, para fixação do preparado.

Após êsse prazo foram imersas em benzol onde permaneceram durante 3 a 4 dias.

Procedeu-se, depois, á hidrólise das purinas imergindo as preparações durante 5 minutos em solução normal de HCl, aquecida á temperatura de 60° C. e em seguida á reação nucleal imergindo as preparações no liquido de Feulgen (B) durante 1 hora.

Os preparados depois foram passados sucessivamente em 3 « becherglas » cheias de solução de SO_2 e posteriormente lavados durante 10 minutos em agua corrente.

Preparações identicas, feitas ao mesmo tempo, foram retiradas do benzol e submetidas á coloração pela solução de Giemsa, durante 24 horas, empregada na dóse de 1 gota e meia por cc. de agua.

A observação microscopica de um fragmento de cultura de tuberculose em pélc, córada pelo methodo de Ziehl-Fontes, mostra a eletividade diversa de tres substancias constituintes da colonia, que traduz a diferença da natureza quimica dessas substancias.

O preparado se mostra com um fundo córado em azul palido, constituido por uma substancia com aspéto alveolar, sôbre a qual se dispõem bastonetes, córados em vermelho rubí, em cujo corpo se vêm granulações córadas em violeta escuro. Assim observámos a existencia de uma substancia cianófila sem estrutura bacteriana, que serve aparentemente de sustentação ou de material colageno, unitivo, aos bastonetes acido-resistentes córados em vermelho rubí, fucsinófilos, portanto, em cujo corpo as granulações gramófilas são evidenciadas.

Por meus estudos iniciais demonstrei que as granulações bacilares gramófilas deveriam ser consideradas como centros de reprodução bacilar e que eram elas o elemento vivo infectante na tuberculose.

Atribuí-lhes então a constituição quimica de uma para-nucleo-albumina que procurei identificar á mesma substancia que Auclair e Paris denominaram bacilo-caseína.

Meus estudos, por essa ocasião, haviam-me levado á conclusão da filtrabilidade do virus tuberculoso. Este fenomeno foi interpretado como decorrente da passagem da fórma granular através as vélas porósas. Posteriormente pude, por observações feitas em bacterias diversas, principalmente em bacterias do grupo coli-disenterico, estabelecer a existencia de uma fáse no ciclo de desenvolvimento da vida das bacterias, em que a materia viva se resolve em particulas tão pequenas e tão dispersas que escapam á observação com os nossos atuais aparelhos de investigação microscopica.

No que concerne á tuberculose essa verificação foi confirmada objetivamente por Morton Kahn e por Broeck e a extensa bibliografia sôbre o ultra-virus tuberculoso já existente, baseia suficientemente a veracidade do fenomeno. Sería, entretanto, interessante aduzir alguma prova quimica, capaz de, ainda que de modo indireto, mostrar a possibilidade da existencia da substancia nuclear dispersa na colonia do virus tuberculoso. Até certo ponto esta prova corroboria a hipotése de uma substancia ativa difusa com capacidade regenerativa e em estado coloidal, ainda não organizada sob a fórma bacteriana, ou em outras palavras, existindo em estado de finissima poeira micelar.

Tal reação micro-quimica demonstraria a natureza quimica do ultra-virus.

A quimica da substancia nuclear é complexa. Na constituição do nucleo entram diversas substancias das quais a mais importante e a mais caracteristica é denominada cromatina, em virtude da propriedade que ela apresenta de se deixar tingir pelos corantes basicos.

Esta propriedade pertence tambem ás nucleinas tomadas isoladamente.

A cromatina sería, pois, a expressão histologica da nucleina, atribuindo as reações de coloração aos acidos nucleicos que a constituem.

Estas reações de coloração não são, entretanto, rigorosamente especificas, e só uma reação micro-quimica na verdadeira acepção do têrmo poderia estabelecer a exata qualidade da substancia cromatica.

Este objetivo foi conseguido com a *Reação nucleal de Feulgen.*

Basea-se esta reação na hidrólise dos acidos nucleicos e na obtenção da reação de Schiff, que traduz a existencia de grupos de aldeídos verdadeiros, pela sintese de um corante quando em combinação com o acido fucsina-sulfuroso.

Assim quando um preparado microscopico contendo nucleos com

acido timo-nucleico é imerso em acido fucsina-sulfuroso, o preparado fica incolôr. Si, porém, êste preparado fôr préviamente sujeito a uma hidrolíse muito branda, os corpos de purina serão desdobrados do conjunto do acido timo-nucleico, e os grupos de reação semelhantes ao aldeído são postos em liberdade, mas sendo uma parte integrante do nucleo do acido-nucleico, ficam com êste *in situ* e ligam-se, si o preparado fôr imerso em acido fucsina-sulfuroso, com o reativo formando um corante violeta.

Dêsse modo se produz uma sintese do corante nos pontos em que está o acido nucleico, expressão quimica fundamental da nucleina.

Si se compara, entretanto, a reação microquimica nucleal, com uma coloração nuclear feita por corantes basicos, nota-se grande semelhança nos quadros óticos. A razão consiste em que na coloração pelos corantes basicos o acido nucleico é, provavelmente, aquele que retem o corante, e na coloração nucleal de Feulgen os acidos nucleicos hidrolisados são certamente responsaveis, á custa dos grupos de aldeídos respectivos, pela sintese do corante que se prende á mesma molecula organica (Feulgen).

Assim, em um preparado microscopico, a imagem fornecida pela reação nucleal determinará exatamente os pontos em que a nucleina existiu, tendo sido neles fixada; por outras palavras, *a reação positiva nesses preparados dará a imagem topografica da localisação da nucleina*. Os preparados que obtive mostram por seu estudo comparado, sujeitos uns á reação nucleal e outros á coloração pelo corante de Giemsa a exata correspondencia das imagens coradas.

Nos preparados corados pelo Giemsa a substancia cianófila de aspeto alveolar se apresenta em determinados pontos corada em tom violaceo, com matizes vermelho-tijôlo mais acentuados, indicando uma provavel mistura da substancia cianófila com a cromatina em estado difuso, traduzida essa mistura pela coloração violeta vermelha, proveniente da superposição dos corantes azul-eosina. Granulações já perfeitamente esboçadas, outras completamente organizadas, livres ou em bastonetes diferenciados, se apresentam coradas em vermelho tijôlo.

Partes do preparado mostram a organização de fórmas bacilares delgadas, coradas em violeta, em cujo interior se observam pequenissimos granulos mais escuros. Granulações mais desenvolvidas e ainda em vermelho mais acentuado mostram-se como séde de um processo de divisão, interpretado assim, pelo aspeto de diplococos que apresentam.

Nos preparados sujeitos á reação de Feulgen, a coloração violeta coincíde com a localisação da substancia cianófila polvilhada de finissima poeira, mais reconhecivel nos pontos espessos do preparado, onde

os pequenos granulos vistos traduzem o *reliquat* das granulações bacilares, representado pelo acido nucleico, nucleo da substancia cromatica que as compõe.

Em um preparado mal diferenciado foram vistas imagens muito interessantes. Os bacilos corados em violeta mostravam em seu interior granulações coradas em vermelho. As imagens eram identicas ás obtidas pelo corante de Giemsa, apezar de se tratar de lamina sujeita á reação nucleal.

A explicação do fáto consiste em que não tendo sido completa a diferenciação pelo acido sulfuroso, têrmo final da reação de Feulgen, houve regeneração do corante basico (fucsina) nos pontos em que a cromatina (no caso nucleína) era mais condensada. Prova-se assim, por um contraste mais nitido, que a nucleína existe *em todo corpo do bastonete*, em estado difuso.

Podemos concluir que o virus tuberculoso, em cultura, é constituido por substancia fundamental onde a nucleína existe em estado difuso, organizando-se no seio dessa substancia as fórmas visiveis granulares que evoluem para as fórmas em bastonetes ou bacilares.

Pode-se crêr que o ultra-virus tuberculoso tenha sua expressão quimica na nucleína que em estado difuso se mescla á substancia fundamental e que em estado micelar, em particular solução coloidal, conserve suas propriedades regenerativas.

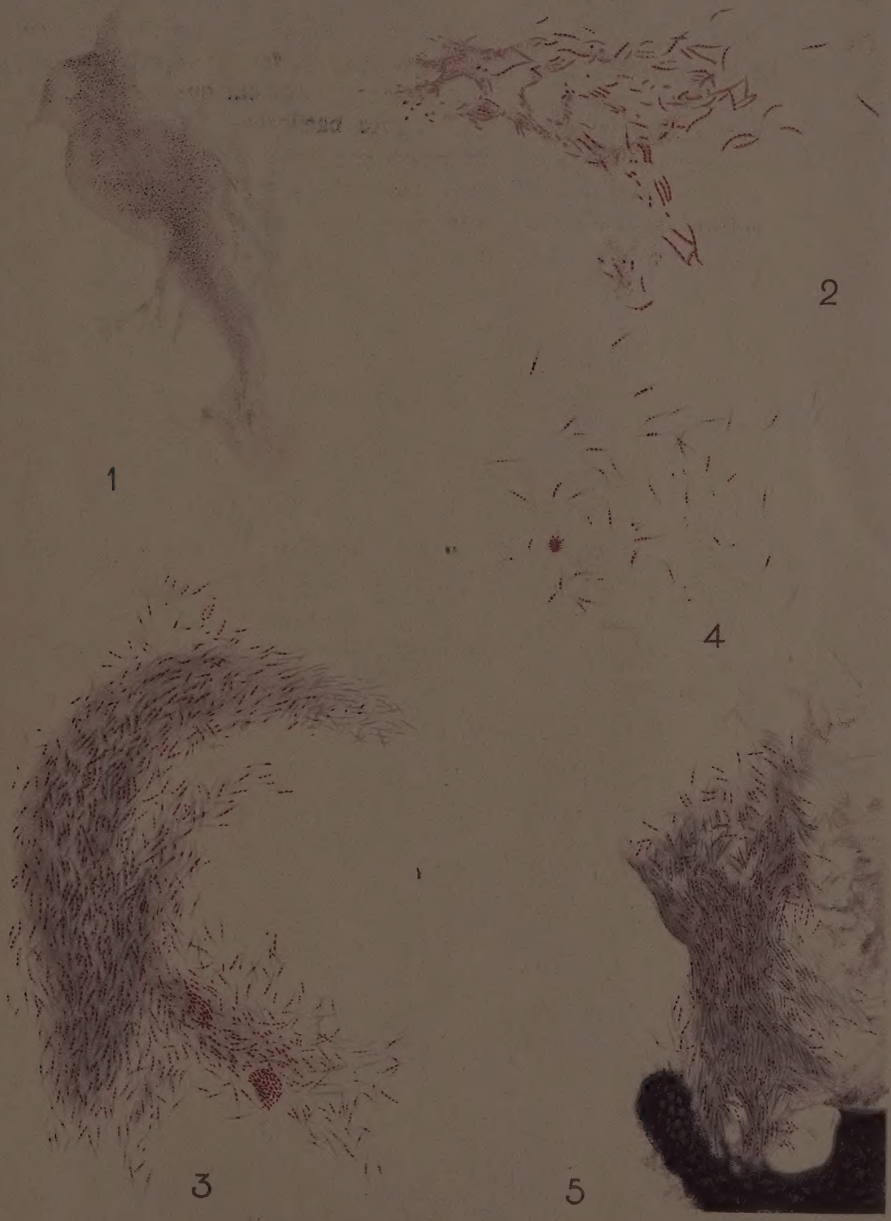
EXPLICAÇÃO DA ESTAMPA LIX

Fig. 1 — Imagem obtida em uma preparação de um fragmento de cultura em véo de tuberculose do tipo humano, com a idade de 45 dias submetida á reação nucleal. Observa-se finissima poeira corada (Feulgen positiva) distribuida por toda a massa do preparado, inclusive na substancia unitiva, alveolar.

Fig. 2 — Imagem obtida em um preparado gemeo do n.º 1, corado pelo metodo de Giemsa. Observa-se a distribuição da cromatina em notavel correspondencia com a reação nucleal obtida no preparado n.º 1. A cromatina mostra-se neste preparado intimamente mesclada á substancia cianófila alveolar.

Figs. 3 e 5 — Fragmentos de véos corados pelo corante de Giemsa nos quais os bacilos se acham já organizados e a cromatina neles distribuida sob a fórma de granulos. O tom violaceo dos corpos dos bacilos indica a superposição dos corantes azul e vermelho da solução de Giemsa, o que concorda com a noção de intima mistura da substancia cromatica (cromatina) com a substancia cianófila (primordialmente unitiva).

Fig. 4 — Preparação submetida á coloração nucleal (Fneulgen) em que a diferenciação ulterior pela solução SO_2 foi incompleta, permitindo a regeneração da fucsina nos pontos em que a cromatina era mais condensada (granulações bacilares).
Nos pontos em que a cromatina era menos densa a reação foi positiva (corpos bacilares), indicando por consequencia que a substancia nucleinica existe em todo o corpo do bastonete.



A. Fontes: Sobre a distribuição da nucleina no virus tuberculoso.
Sur la distribution de la nucleine dans le virus tuberculeux

Sur la distribution de la nucleine dans le virus tuberculeux (*)

par

A. FONTES

(Professeur et Chef de Service á l'Institut Oswaldo Cruz)

(Planche LIX)

Technique:—

Reactifs: Alcool á 96°.

Benzol.

A — Solution normale de HCl.
B — Liquide de Feulgen (acido-fuchsine sulfureux).

Preparation:—

Faire dissoudre 1 gr. de fuchsine basique dans 200 cc. d'eau bouillante. Lorsque la temperature est tombée á 50° C., filtrer sur papier. Ajouter au filtrat 20 cc. de la solution normale de HCl.

Quand la température du filtrat sera de 25°, environ, ajouter 1 gr. de bisulfite de sodium anhydre (pro-analyse). Conserver dans un flacon bouché, en lieu sombre à la température ambiante, pendant 24 heures au moins.

C — Solution de SO_2. (De préférence préparée récemment.).

A 200 cc. d'eau, ajouter 10 cc. d'une solution de bisulfite de sodium à 10 % et additioner 10 cc. de solution normale de HCl.

Mode d'operer:—

De petits fragments de culture en voile en milieu de Sauton, de tuberculose du type humain, âgée 45 jours, ont été déposés soigneusement sur les lames, soumises à un frottement doux pour avoir un étalement

[*] Travail reçu le 10 Novembre 1933.

du voile aussi parfait que possible. Ensuite, les lames ont été plongées dans de l'alcool à 96°, où on les a laissées pendant 48 heures, afin de fixer la préparaton.

Au bout de ce temps, elles ont été plongées dans du benzol, ou elles ont séjourné de 3 à 4 jours.

Après ce temps on a procédé à l'hydrolyse des purines en trempant les préparations pendant 5 minutes dans une solution normale de HCl, chauffée à la température de 60° C. et ensuite à la réaction nucléaire en plongeant les préparations dans le liquide de Feulgen (B), pendant 1 heure.

Les préparations ont été passées après successivement dans trois verres (bechers) remplies de solution de SO_2 et lavées ensuite à l'eau courante pendant 10 minutes.

Des préparations identiques, faites en même temps, ont été retirées du benzol et soumises, pendant 24 heurs, à la coloration par la solution de Giemsa, employée à la dose d'une goutte ou d'une goutte et demie par cc. d'eau.

L'observation microscopique d'un fragment de culture de tuberculose en peau, colorée par la méthode de Ziehl-Fontes, montre l'électivité différente de, au moins, trois substances constitutives de la colonie, que traduit la dfférence de nature chimique de ces substances.

La préparation apparaît avec un fond coloré en bleu pâle, composé d'une substance d'aspect alvéolaire, sur laquelle sont disposés des bâtonnets, colorés em rouge rubis, dont les corps présentent des granulations colorées en violet foncé. C'est ainsi que nous avons remarqué l'existence d'une substance cyanophile sans structure bactérienne, qui sert apparement de support ou de matériel collagène, unitif, aux bâtonnets acido-résistants colorés en rouge rubis, fuchsinophiles, dans le corps desquels, les granulations gramophiles sont mises en évidence.

Par mes études initiales, j'ai démontré que les granulations bacillaires devraient être considérées comme des centres de reproduction bacillaire et qu'elles étaient l'élément vivant infectant dans la tuberculose.

Je leur ai attribué alors la constitution chimique d'une para-nucléo-albumine que j'ai cherché à identifier à la même substance que Auclair et Paris, ont dénommé bacillo-caséine.

En ce moment, mes études m'avaient conduit à la conclusion de la filtrabilité du virus tuberculeux. Ce phénomène a été interprété comme résultant du passage de la forme granulaire à travers des bougies poreuses. Postérieurement, j'ai pu, par des observations faites sur des bactéries diverses, principalement sur des bactéries du groupe coli-dysentérique, établir l'existence d'une phase dans le cycle de développe-

ment de la vie des bactéries, ou la matière vivante se résout en particules si petites et si dispersées qu'elles échappent à l'observation avec nos appareils actuels d'investigation microscopique.

En ce qui concerne la tuberculose, cette vérification a été confirmée objectivement par Morton Kahn et par Broeck et la copieuse bibliographie déjà existante sur l'ultra virus tuberculeux, établit suffisamment la véracité du phénomène. Il serait cependant intéressant d'apporter quelque preuve chimique capable de montrer, quoique d'une façon indirecte, la possibilité de l'existence de la substance nucléaire éparse dans la colonie du virus tuberculeux. Cette preuve confirmerait, jusqu'à-un certain point, l'hypothèse d'une substance active diffuse avec capacité régénératrice et à l'état colloidal, encore non organisée sous la forme bactérienne, ou, en d'autres termes, existant à l'état de poussière mycellaire très-fine.

Une réaction micro-chimique pareille démontrerait la nature chimique de l'ultra-virus.

La chimie de la substance nucléaire est complexe. Dans la constitution du noyau, il entre diversas substances, dont la plus importante et la plus caractéristique est appelée chromatine, par suite de la propriété qu'elle présente de se laisser colorer par les colorantes basiques.

Cette propriété appartient aussi aux nucléines prises isolément.

La chromatine serait donc l'expression histologique de la nucléine, les réactions de coloration étant attribuées aux acides nucléiques qui la constituent.

Ces réactions de coloration ne sont pas, cependant, rigoureusement spécifiques et seulement une réaction micro-chimique, dans la véritable acceptation du terme, pourrait établir la qualité exacte de la substance chromatique.

Cet objectif a été atteint au moyen de la *Réaction nucléaire de Feulgen.*

Cette réaction se base sur l'hydrolyse des acides nucléiques et sur l'obtention de la réaction de Schiff, qui traduit l'existence de groupes d'aldéhydes réels, par la synthèse d'un colorant, em combination avec l'acide fuchsina-sulfureux.

Ainsi, quand une préparation microscopique contenant des noyaux avec acide thymo-nucleique, est plongée avec l'acide fuchsina-sulfureux, la préparation reste incolore. Si, toutefois, cette préparation a été soumise préalablement á une hydrolyse très-légere, les corps de purine seront séparés de l'ensemble de l'acide thymo-nucléique et les groupes de réaction semblables à l'aldéhyde sont mis en liberté; mais, étant partie intégrante du noyau de l'acide nucléique,

ils restent avec celui-ci *in situ* et s'unissent, si la préparation est plongée dans l'acide fuchsine-sulfureux avec le réactif, en formant un colorant violet.

De cette façon, il se produit une *synthèse du colorant* aux points ou se trouve l'acide nucléique, expression chimique de la nucléine.

Cependant, si l'on compare la réaction microchimique nucléaire avec une coloration nucléaire faite par des colorants basiques, on note une grande ressemblance dans les tableaux optiques. La raison consiste en ce que, dans la coloration par les colorants basiques, l'acide nucléique est, probablement, celui qui retient le colorant et, dans la coloration nucléaire de Feulgen, les acides nucléiques hydrolysés sont certainement responsables, aux dépens des groupes d'aldéhydes respectifs, de la synthèse du colorant qui se prend à la même molécule organique (Feulgen).

Ainsi, dans une préparation microscopique, l'image fournie par la réaction nucléaire déterminera exactement les points ou la nucléine a existé, y ayant été fixée; en d'autres termes, *la réaction positive dans ces préparations donnera l'image topographique de la localisation de la nucléine*. Les préparations que j'ai obtenues montrent, par leur étude comparée, soumises les unes à la réaction nucléaire et les autres à la coloration par le colorant de Giemsa, l'exacte correspondance des images colorées.

Dans les préparations colorées par le Giemsa, la substance cyanophile d'aspect alvéolaire se présente, en certains points, colorée en ton violacé avec des nuances rouge brique plus accentuées, qui indiquent un mélange probable de la substance cyanophile avec la chromatine à l'état diffus, mélange révélé par la coloration violet rouge provenant de la superposition des colorantes bleu-éosine. Des granulations déjà parfaitement ébauchées, d'autres complètement organisées, libres ou en bâtonnets différents, se présentent colorées en rouge-brique.

Certaines parties de la préparation montrent l'organisation des formes bacillaires minces, colorées en violet, à l'intérieur desquelles on observe de très petits granules plus foncés. Des granulations plus développées et d'un rouge encore plus accentué apparaissent comme siège d'un processus de division, ainsi interprêté par l'aspect de diplococcus qu'elles présentent.

Dans les préparations soumises à la réaction de Feulgen, la coloration violette coincide avec la localisation de la substance cyanophile saupoudrée de poussière très-fine, mais reconnaissable aux points épais de la préparation, ou les petits granules vus représentent le *reliquat* des granulations bacillaires, représenté par l'acide nucléique, noyau de la sustance chromatique qui les compose.

Dans une préparation mal differenciée, on a vu des images très-interessantes. Les bacilles colorés en violet laissaient voir à leur intérieur des granulations colorées en rouge. Les images étaient identiques à celles que l'on obtient par le colorant de Giemsa, bien qu'il s'agisse de la-melle soumise à la réaction nucléaire.

L'explication du fait réside en ce que, la différenciation par l'acide sulfureux n'ayant pas été complète — terme final de la réaction de Feulgen —, il y a eu régénération du colorant basique (fuchsine) aux points ou la chromatine, (cas de la nucléine) était plus condensée. On prouve ainsi, par un contraste plus net, que la nucléine existe *dans tout le corps du bâtonnet*, à l'état diffus.

De cette exposition nous pouvons conclure que le virus tuberculeux en culture est constitué par une substance fondamentale ou la nucléine existe à l'état diffus, et qu'au sein de cette substance s'organisent les formes visibles granulaires qui évoluent vers les formes en bâtonnets ou bacillaires.

On peut croire que l'ultra-virus tuberculeux ait son expression dans la nucléine qui, à l'état diffus, se mélange à la substance fondamentale et qu'à l'état mycellaire, il conserve ses propriétés régénératives, en solution colloidale particulère.

EXPLICATION DU PLANCHE LIX

Fig. 1 — Image obtenue dans la préparation d'un fragment de culture en voile de tuberculose du type humain, de 45 jours, soumise à la réaction nucléaire. On remarque une poussière très-fine colorée (Feulgen positive), répartie dans toute la masse de la préparation, y compris la substance unitive alvéolaire.

Fig. 2 — Image obtenue sur une préparation jumelle du N.° 1, colorée par la méthode de Giemsa. On observe la distribution de la chromatine en correspondance notable avec la réaction nucléaire obtenue dans la préparation N.° 1. Dans cette préparation, la chromatine se montre intimément mélangée à la substance cyanophile alvéolaire.

Figs. 3 et 5 — Fragments de voiles colorés par le colorant de Giemsa, dans lesquels les bacilles se trouvent déjà organisés et la chromatine répartie parmi eux sous la forme de granules. Le ton violacé des corps des bacilles indique la superposition des colorants bleu et rouge de la Solution de Giemsa, ce qui s'accorde avec la notion de mélange intime de la substance chromatique (chromatine), avec la substance cyanophile (primordialement unitive).

Fig. 4 — Préparation soumise à la coloration nucléaire (Feulgen), ou la différenciation ultérieure par la solution de SO_2 a été incomplète, permettant la régénération de la fuchsine aux points ou la chromatine se trouvait plus condensée (granulations bacillaires).

Aux points ou la chromatine était moins dense, la réaction a été positive (corps bacillaires), indiquant, par consèquent, que la substance nucléinique existe dans tout le corps du bâtonnet.

A Lepra no Estado de S. Paulo (*)

(Notas endemiologicas)

pelo

DR. J. M. GOMES

Medico - auxiliar do Instituto de Higiene e Livre-docente da Faculdade de Medicina de S. Paulo

(Com 7 mapas)

(Trabalho do Instituto de Higiene, S. Paulo)

PREAMBULO

Este trabalho foi iniciado em Junho de 1932 e as cifras com que jogamos são as que por esse tempo havia na Inspetoria da Lepra.

O recenseamento de leprosos, começado em junho de 1924, longe está do fim. Calculamos que ande pela metade do caminho, porque o numero de doentes mensalmente examinados vem sendo mais ou menos o mesmo e o revolvimento dos fócos domesticos não tem ido ao ponto de corresponder ao de leprosos conhecidos.

Para 6.000 hansenianos fichados deveria haver cerca de 30.000 comunicantes. Desse bloco, repetidamente pesquizado, é que sairá a maior parte dos doentes.

O isolamento de certo numero de fócos infectantes deve ter influido na evolução dos que se acham em estado de latencia, mas ha outros agentes exercendo funções desencadeantes que não estão sob o contrôle do leprologo, porque se referem mais ás condições de prosperidade e de higiene geral, uma e outra fóra do conhecimento e do alcance da Repartição especializada.

Esta deficiencia no apropriar-se de todas as causas de uma endemia geralmente é fruto da organização das fichas, que são omissas, na maior parte, no que diz respeito ás relações do paciente com o meio ambiente, suas condições economicas, etc.

Por outro lado, a vigilancia dos fócos isolados em domicilio ou dos comunicantes separados do elemento contagiante não é realizada por individuos que tenham o curso de educação sanitaria, uma vez que essa tarefa não está e não deve estar afeta aos medicos.

De qualquer maneira, o isolamento dos casos abertos é um grande

(*) Recebido para publicação a 6 de Abril de 1934.

passo para a erradicação da lepra no Estado, e quando estiverem funcionando Dispensarios nos fócos mais ativos da endemia, os tecnicos do Serviço Sanitario terão ambiente e oportunidade para acompanhar de mais perto os beneficios do sequestro e anotar a influencia do meio exterior.

Ha casos nacentes que só a separação ou estancamento do fóco morbido amortecem o processo evolutivo, mas é preciso muita prudencia para considerá-los fóra de perigo, porque a lepra é traiçoeira, e assumindo fórmas insuspeitas, arrasta-se desconhecida, sem perder, entretanto, a faculdade de eliminação de germens, constituindo esses fócos de existencia centenaria que quasi sempre escapam á argucia dos clinicos.

Por esta e outra razões é que vejo nas pesquizas a face mais interessante da lepra.

O aparelhamento de defeza que os velhos mestres nos legaram e os contemporaneos procuram aperfeiçoar, muito espéra de nossa atividade e da opulencia de material que, desgraçadamente, a incuria dos homens deixou que viesse ter ás nossas mãos.

A primeira consequencia da melhoria dos conhecimentos a respeito da lepra foi a humanização dos processos profilaticos, e ao mesmo tempo que se entra por uma senda mais razoavel, a parte economica — o grande obstaculo do problema — sofre um córte consideravel, tornando-se accessivel ao estado crónico das crises.

Ha muito que fazer no estudo da lepra. É um campo a reclamar a abertura de novas avenidas. Mas, emquanto se esperam esclarecimentos em muitas facetas do massiço — lepra —, não vamos torturar as suas vitimas com um conceito que não mergulha suas raizes no terreno cientifico.

Ao terminar estas palavras de preambulo, deixamos nosso agradecimento aos amigos do Instituto, dr. Costa Sobrinho, que muito nos auxiliou na feitura dos mapas; dr. Nicolau Rossetti, que dirigia a Inspetoria e tudo facilitou á nossa tarefa; á dona Neusa de Carvalho, á cuja operosidade rendemos a nossa homenagem; ao dr. Eugenio Égas, ilustre historiador; dona Maria do Carmo, srs. Vasconcelos, F. Fernandes e demais companheiros do Instituto.

Reservamos para o fim a melhor expressão de nosso reconhecimento á ilustrada Redação das « Memorias do Instituto Oswaldo Cruz », *na pessoa do nosso nobre amigo e eminente leprologo dr. Souza Araujo, que espontaneamente nos abriu, com a aprovação do diretor do Instituto, Professor Carlos Chagas, as paginas da maior Revista cientifica Sul-Americana para a publicação deste trabalho.*

São Paulo, Março de 1934.

INTRODUÇÃO

O estudo mais antigo que temos, sobre a lepra no Brasil, é o do Dr. José Lourenço de Magalhães.

Esta obra apareceu em 1882, e tendo a vencer dificuldades enormes, inherentes a um territorio tão vasto e tão mal povoado, trouxe entretanto dados uteis de quasi todas as Provincias do Imperio.

Já por esse tempo S. Paulo desfrutava a fama de centro onde era muito frequente a lepra.

Afonso de E. Taunay, numa coletanea de artigos sobre — « Alguns aspectos paulistas » —, ocupa-se, tambem, da lepra no seculo XVIII.

Informa o ilustre historiador que, governando a capitania paulista de 1765 a 1775, D. Luiz Antonio de Souza Botelho e Mourão, morgado de Mateus, impressionou-se ele com o grande numero de leprosos encontrados nas vias publicas.

Então, como agora, eram as classes baixas da população, que pagavam o maior tributo ao mal e o fidalgo tentava explica-lo invocando a miseria em que viviam. Ordenou que se isolassem os leprosos em todas as vilas. Teve mesmo a idéa de construir um leprosario em Parnaíba.

Mais tarde relatava ele os resultados benéficos daquela medida, pois diminuiram muitissimo os casos de mal de Hansen.

Dois anos depois, entretanto, conta o governador que se iludira. O mal continuava a grassar, não obstante o isolamento dos casos conhecidos e recomendava prêces publicas para abrandar a ira divina, como nós hoje bradamos pela creação de Dispensarios para depistagem e tratamento dos casos incipientes, sem o que não ha profilaxia que valha.

Si para alguma cousa servisse a experiencia dos outros, bastava esse exemplo para ensinar que a profilaxia da lepra não se faz apenas com isolamento.

Em 1840 o presidente da Provincia declarava em relatorio que era triste o espectaculo de leprosos amontoados em cabanas nos arredores de cada cidade.

Muito grande já deveria ser o seu numero, principalmente na linha divisoria de Minas com S. Paulo, onde Tschudi chegou ao exagero de dizer que não havia uma só familia que não tivesse um membro sofrendo de lepra.

Si é verdade que o mal existia de modo impressionante, tambem não se póde negar que o povo muito cêdo procurou opôr-lhe embaraço, fundando asilos que recolhessem os doentes.

Assim é que em 1802 o Governador Geral adquiriu uma chacara

entre o Tamanduateí e o Tietê, onde foram abrigados, em 1805, os leprosos da cidade de S. Paulo. Só muito mais tarde se fez sua transferencia para o bairro de Guapira.

A cidade de Itú teve seu Hospital de Lazaros concluindo em 1806; Piracicaba em 1880 e o de Campinas já por esse tempo abrigava 14 leprosos.

O primeiro trabalho censitario de que se tem conhecimento foi feito em 1820 e dava para o Norte de S. Paulo a cifra de 295 leprosos, assim distribuidos: Jacareí — 63; Taubaté — 62; Guaratinguetá — 21; S. Luiz de Paraítinga — 23; S. José — 24; Pindamonhangaba — 17; Lorena — 30.

O numero sempre crecente de leprosos obrigou as populações á defesa da parte sã da sociedade por meio de novos Hospitais de Lazaros, de modo que havia na Provincia os seguintes: Guapira, Itú, Campinas, Jundiaí, Rio Claro, Jaú, Piracicaba, e as seguintes « Comissões de Leprosos » em S. Carlos, Santa Rita de Passa Quatro, Avaré, Botucatú, Tatuí, S. Luiz de Paraítinga, Mogi das Cruzes, Itararé, Santa Branca, Itapetininga.

As « Comissões » eram certo numero de casas, fóra do perimetro urbano, e que serviam para residencia de leprosos. Na verdade, eles não ficavam isolados, podiam locomover-se de um local para outro, de modo que, longe de ser um meio profilatico, os asilos eram fócos de lepra que se mantinham em certas cidades, nas quais iremos ver agravada a sua incidencia.

Em 1851 houve segunda tentativa para conhecer o numero de leprosos existentes. Uma contagem realizada em alguns municipios deu a soma de 849, taxa muito elevada, em vista da pouca densidade da população.

Algumas localidades aí consideradas pertencem hoje ao Estado do Paraná.

Os asilos funcionavam regularmente, dando a ilusão que o mal estava mais ou menos sob contrôle sanitario. A população crecia. Ondas de imigrantes afluiam. A conquista do Sertão foi se fazendo. A riqueza alatrou-se por todo o territorio paulista.

E as caravanas de leprosos, que desde os tempos coloniais, viviam pelas estradas, deixando em seus irmãos de sofrimento uma linha de tradição nomade, iam-se refazendo. Buscavam os arraiais, onde se realizavam festas religiosas, para esmolar. Afundavam nas zonas recem-conquistadas, onde não eram familiares os sinais da doença, para vêr se obtinham algum trabalho.

Assim passaram decenios, sem que houvesse da parte dos gover-

nos, fosse o imperial, fosse o republicano, uma iniciativa para limitar a propagação do mal.

Osvaldo Cruz, com a extinção da febre amarela no Rio de Janeiro, abriu nova éra á higiene publica brasileira e pôs tambem em equação o problema da lepra.

Em 1913 alvitrou a possibilidade do aproveitamento da Ilha Grande para uma colonia de leprosos, mas não deixou fechada a questão do isolamento insular, acrecendo mesmo: « É uma idéa a estudar, que poderá ser modificada, melhorada ou mesmo alterada, desde que o seu *substractum* — o isolamento dos leproses em colonia — permaneça de pé ».

Um ou outro estudioso, entre nós, como Belmiro Valverde, de quando em vez levantava a questão da lepra do esquecimento em que jazia, mas os governos continuavam indiferentes.

Em 1916 realizou-se o 1.º Congresso Medico Paulista. A comissão organizadora convidou Emilio Ribas, que vinha ha anos prestando assistencia aos lazaros do Guapira, para dar parecer sobre a tése — « Lepra, sua frequencia no Estado de S. Paulo, meios profilaticos aconselhaveis » —.

Desde 1912, como diretor, que continuava a ser, do Serviço Sanitario, havia ele comissionado Enjolras Vampré para proceder a um estudo no Interior.

Em 14 municipios, que percorreu, encontrou cerca de 300 leprosos e, tomando esse numero por base, calculou para o Estado todo, no minimo, 2.625.

Com estes elementos e após varias considerações, etio-patogenicas sobre a lepra, Emilio Ribas concluiu indicando as seguintes medidas:

1.º) — Decretos dos poderes competentes, facilitando a profilaxia do mal;
2.º) — Notificação compulsoria de todos os casos de lepra;
3.º) — Fundação dos asilos-colonias em logares de facil acesso, de acôrdo com os preceitos de higiene e onde os doentes encontrem o maximo conforto moral e tudo que possa atenuar os seus padecimentos fisicos;
4.º) — Nas colonias serão isolados os leprosos pobres e nos domicilios os que se sujeitarem á vigilancia médica e tiverem os recursos suficientes para a eficaz aplicação dos preceitos de higiene;
5.º) — Proteção das familias dos leprosos indigentes;
6.º) — Isolamento pronto dos recem-nacidos, filhos de morféticos

para lugar convenientemente adaptado e onde serão criados livres das fontes de contagio;

7.º) — Impedir a importação de casos de lepra do estrangeiro, tanto pelos nossos portos como pelas fronteiras;

8.º) — As mudanças de residencia dos doentes serão comunicadas ás autoridades sanitarias, para o efeito das desinfeções de vigilancia medica;

9.º) — Desinfeção pessoal dos doentes, dos seus comodos, roupas e todos os objetos de uso. As suas escreções devem ser recebidas em vasos cobertos contendo uma solução desinfetante e levadas ao exgoto;

10.º) — Proteção dos doentes por meio de cortinados nos leitos ou télas nas aberturas dos comodos, principalmente durante o periodo fébril;

11.º) — Rigoroso asseio das casas ocupadas pelos doentes e das suas dependencias.

O 1.º Congresso Medico Paulista exerceu grande influencia sobre os destinos da profilaxia da lepra neste Estado.

Graças ao entusiasmo que creou em torno deste problema o governo resolveu toma-lo a si.

O Superior da Ordem dos Carmelitas, frei Antonio Muniz Barreto, doára um terreno no distrito do Santo Angelo, municipio de Mogi das Cruzes, a 40 kms. da Capital, a uma sociedade privada « Associação Protetora dos Morfeticos » para ali ser construido um leprosario.

O governo deu inicio aos trabalhos.

Era então diretor do Serviço Sanitario Artur Neiva, que deu todo o seu ardor contagioso a essa obra de profilaxia.

Da sua construção encarregou-se Armando Soares Caiubí, ficando a direção cientifica a cargo de Emilio Ribas e Ribeiro de Almeida

Dominava por esse tempo a idéa de leprosario unico, onde coubessem todos os leprosos do Estado.

Algumas vozes entretanto discordaram, mesmo sem o conhecimento aproximado do numero de enfermos do Estado. Assim, L. V. Figueira de Melo, que opinou por varios leprosarios, 5 ou 6, distantes no minimo 20 a 30 kms. de grandes cidades e advogou tambem a cooperação dos municipios.

Sendo diretor do Serviço Sanitario Arruda Sampaio (1920), foi comissionado o Inspetor sanitario Benigno Ribeiro para percorrer o Estado e levantar o censo da lepra, iniciando e levando a efeito esse trabalho já na gestão Paulo Souza (1922), que deu todo o apoio a essa

medida, indispensavel a quem quer que desejasse pôr o problema em bases seguras.

A lepra atravessava, então, verdadeira crise em seus métodos de profilaxia.

Na organização sanitaria do Estado não existia um orgam especializado para o seu contrôle. Predominavam ainda as idéas policiais. A medicina social só foi inaugurada em S. Paulo por essa ocasião, orientada pelo Decreto de 1925, sob numero 3.876.

A extração dos principios ativos do oleo de chalmugra veio transformar os asilos e colonias em centros de tratamento, e a possibilidade de estancar o mal nacente, antes de atingir á fase infectante, impôs a creação de Dispensarios, colaborando nas medidas de isolamento. Estas idéas não tinham ainda recebido a sanção de todos os especialistas e a não ser Adolfo Lindenberg, que já as vinha preconizando, muito poucos entre nós, tinham a coragem de prega-las.

Se entre os proprios medicos era esse o estado de espirito, que dizer dos governos, da imprensa e do povo, em geral, onde a lepra continuava a desfrutar todas as prerogativas de doença *sui-generis*!

De modo que o higienista que houvesse de focalizar este problema, deveria antes de tudo, empreender a lenta conquista dos homens do governo, conduzindo-os ás idéas vitoriosas nos grandes centros de investigação e estende-las ao meio medico, á imprensa, como veículo natural de divulgação, e só depois realiza-las em obras.

Entre nós a unica base, que existia, para a defesa da lepra era o asilo de Santo Angelo, apenas em inicio.

Este imovel, propriedade da Santa Casa de Misericordia, estava sendo executado com recursos fornecidos pelos poderes publicos e com donativos particulares.

A propria Santa Casa não podia dispôr desses bens, porque os houve da « Associação Protetora dos Morfeticos » que, por sua vez, os recebeu do Convento do Carmo, por vontade do seu superior Frei Muniz Barreto, para o fim exclusivo de nesses terrenos ser construido um leprosario modelo.

A Santa Casa encarregou-se das obras, que fez executar sob sua direção e o Estado concorria pecuniariamente com verbas votadas pelo Congresso.

Mas o prosseguimento desse trabalho não se fez sem um grande parentesis, durante o qual o problema da lepra caiu em colapso.

Quando se iniciou o governo Washington Luís, o que havia construido em Santo Angelo era apenas a casa do zelador e mais os alicerces dos grandes pavilhõis de doentes, da cozinha e lavanderia, e até meados

dessa administração não se deu um passo. Só mais tarde é que as obras foram retomadas.

O numero sempre crecente de leprosos começava a abalar a conciencia coletiva. A imprensa, onde melhor se refletiam esses fenomenos, levantou uma campanha formidavel, despertada justamente pela atividade do Serviço Sanitario, que procedia ao censo, até então inexistente e revelava as proporções do mal. Porque assim procedia, foi ele vizado pelos ataques que essa campanha desencadeou. A lepra ficou então na ordem do dia, todo o mundo discutia a lepra e foi nessa atmosféra que assumiu o poder o novo presidente Carlos de Campos.

Paula Souza continuou á testa do Serviço Sanitario.

O problema que ele já vinha estudando de 1922, foi posto em primeira linha. Era mistér, entretanto, proceder á infiltração dos novos governantes, porque todos viam e desejavam levar por diante a questão da lepra, mas não tinham uma idéa definida da sua execução.

Peior: tinham uma idéa, mas esta não se ajustava mais aos progressos da leprologia, e não ha tarefa mais ardua do que desmontar uma convicção.

Veio a revolução de 1924 e fez-se grande hiato nos planos do governo.

No ano seguinte o Secretario de Interior, José Lobo, convocou varies deputados, a pedido do diretor dó Serviço Sanitario, e, com Siqueira Zamith, o primeiro Inspetor Chefe da Profilaxia da Lepra, (desde 1921 havia sido creada essa Inspetoria) para estudarem a forma mais pratica de instalar leprosarios regionais com a cooperação dos municipos.

Para dar uma idéa exata da importancia do mal de Hansen no Estado de S. Paulo, levou o diretor do Serviço Sanitario o então deputado Fernando Costa, espirito muito esclarecido e operante, a visitar nos proprios bairros populosos da Capital, doentes de lepra em promiscuidade com os sãos.

Fernando Costa transportou ao Congresso o seu depoimento pessoal, que corroborava na justificação do pedido feito pelo Serviço Sanitario, através do Secretario do Interior, do credito de dez mil contos, julgado necessario ao inicio das obras de leprosarios regionais e dispensarios.

Em razão da grande densidade de leprosos em toda aa zona circunvisinha, o municipio de Itapetininga foi logo visado para a construção de um leprosario.

Foi um clamor! Tudo se permitiria, menos um leprosario em Itapetininga!

E o curioso é que não era o povo que assim se manifestava: eram

os politicos, os homens de responsabilidade, que prefeririam ver os leprosos na céga promiscuidade das residencias urbanas a tê-los reunidos em locais, que a higiene amparava.

Fato digno de nota: sem os dados, hoje por nós esboçados a respeito de climas, Paula Souza sugeria preferencia em «zonas onde com mais proveito se pudesse instituir o tratamento».

Testemunha do que se fazia então, podemos afirmar que quasi não houve idéa patrocinada pelo Serviço Sanitario que não tropeçasse em dificuldades.

A divisão do Estado em zonas foi uma delas. Muitos especialistas inclinavam-se por leprosario unico, sobresaindo pelo seu incontestavel prestigio Ribeiro de Almeida e Aguiar Pupo.

Este ultimo converteu-se mais tarde á idéa dos leprosarios regionais, aproveitando-se o Santo Angelo para a séde da 1.ª zona.

Desde meados de 1924 tinha o Instituto de Higiene pequeno Posto Experimental de tratamento da lepra, onde se ensaiava a nova terapeutica preconizada pelos mestres americanos e inglezes e os resultados clinicos e censitarios foram tão eloquentes, que definiram a linha da reforma Paula Souza, cujos itens são os seguintes:

1.º) — Tornar compulsoria e efetiva a notificação dos casos de lepra;

2.º) — Levantar com maior exatidão o censo da lepra, fichando todos os doentes, para conhecer de modo preciso a extensão do mal no Estado;

3.º) — Permitir, sempre que possivel, o isolamento domiciliario, sob fiscalização efetiva;

4.º) — Montar leprosarios regionais nas zonas de maior incidencia, para o que deveriam contribuir as municipalidades;

5.º) — Apartar de contagio e abrigar os filhos e dependentes de leprosos desamparados;

6.º) — Consentir e favorecer mesmo, sempre sob fiscalização, a iniciativa privada de instituições para leprosos ou filhos destes;

7.º) — Promover cursos de especialização em lepra, para todos os profissionais que os desejarem frequentar e especialmente para o pessoal medico de serviço oficial, no intuito de facilitar a pesquiza e tratamento dos casos incipientes, dadas as vantagens profilaticas e terapeuticas da descoberta precóce dos atacados;

8.º) — Promover a educação sanitaria dos doentes e familiares e da população em geral;

9.º) — Montar postos de investigação regionais, segundo o mesmo criterio da localização dos leprosarios, compelir todos os leprosos a frequenta-los para tratamento adequado, sobretudo os doentes em inicio da molestia.

Estes postos de investigações regionais ou Dispensarios foram outro pomo de discordia, ainda que seus resultados benéficios já estivessem demonstrados aqui e alhures.

Um de seus mais acerrimos inimigos foi Aguiar Pupo, que no 3.º Congresso Brasileiro de Higiene, reunido em Outubro de 1926, em S. Paulo, fulminou-os numa memoria aí apresentada.

Hoje sabemos que ele está convencido de sua necessidade.

Naquele tempo, entretanto, era até perigoso falar-se, em certos meios, em Dispensario. Lembro que certa vez (era eu então inspetor-chefe da Inspetoria da Lepra) indo a uma cidade de alta endemicidade leprosa estudar a possibilidade de instalar um dispensario, ao ter de retornar á mesma, recebi aviso de que se me preparava manifestação de desagrado, com todas as suas consequencias, se tentasse levar avante o meu intento.

O diretor de Serviço Sanitario e o Secretario do Interior impediram-me de ir, achando mais prudente contornar a resolução com entendimentos politicos.

A propria continuação das obras do Santo Angelo não se fez sem protestos e abaixo-assinados, encabeçados por politicos de prestigio.

Si as dificuldades encontradas no povo não eram muito duras de remover, o mesmo se não dava com os homens do governo.

Haja vista o que se passava com a persistente volta ao tablado de leprosario insular.

Quando já estava quasi ultimado o plano de profilaxia, com o aproveitamento do Santo Angelo, construção de leprosarios regionais, dispensarios, e o Congresso estudava as leis que deveriam reger os novos serviços, assim como a verba para a sua execução, recebemos ordem para examinar *in loco* a Ilha dos Porcos para séde de um leprosario.

Após visita-la detidamente, démos nossa opinião, que sempre foi desfavoravel á idéa de leprosario em ilha, e Paula Souza, inteirando-se dos seus dizeres, quiz ainda reforça-los com a opinião de Emilio Ribas, que a seu respeito deixou paginas memoraveis.

O combate ao leprosario insular avolumou-se com protestos de pescadores, ataques da imprensa, e o Governo que, justiça se lhe faça,

era constituido de homens inteligentes e de bôa vontade, abandonou essa idéa.

O Santo Angelo foi então atacado rijamente, iniciou-se o pavilhão hoje séde da Inspetoria, á Avenida Municipal, e onde deveria funcionar o primeiro Dispensario, tendo como Centro de Pesquizas o Instituto de Higiene ao qual era anexo.

A morte de Carlos de Campos veiu colher esses trabalhos em pleno entusiasmo de uma campanha bem traçada.

Depois, a Inspetoria seguiu seu destino, mas o terreno já estava dividido e arroteado.

É esse o passado da Inspetoria. O resto é de hoje.

É de justiça, entretanto, citar a rapida passagem de Souza Araujo pela sua direção, em 1931, durante a qual liquidou o velho fóco leprótico do Guapira, adquirindo o sanatorio Gopoúva, para onde transportou os doentes, reajustou o serviço aos primitivos moldes e deu grande vigôr á consecução dos planos de leprosarios.

Lendo agora as conclusõis da Conferencia da Uniformização da Campanha contra a Lepra, realizada no Rio de Janeiro em Setembro de 1933, vemos que tudo que recebeu a aprovação dos congressistas já está na reforma Paula Souza:

a) — Isolamento em colonias ou em domicilio sob fiscalização;
b) — A divisão do Estado em zonas, centralizadas por um leprosario;
c) — A contribuição das municipalidades;
d) — Amparo e separação dos filhos de leprosos;
e) — Permissão e favores á iniciativa privada, sob fiscalização, tanto para instituições de leprosos como destinadas aos filhos destes;
f) — Cursos de especialização, etc.;
g) — Dispensarios para o tratamento dos casos incipientes, etc.

Referindo-se á memoria em que Paula Souza dá curso a estas idéas, assim se expressa E. Burnet: « Le mémoire présenté en 1926 par Paula Souza engageait la campagne contre la lèpre, sans renoncer á la segregation, dans un système analogue au « P. T. S. » de l'Inde qui avait déjà été recommandé par um mémoire du professor Marchoux. Pour le réaliser, il faut un réseau de dispensaires, dont l'auteur, il y a déjà plusieurs années, a tracé le plan. Il semble que depuis cette date le Gouvernement de l'Etat hésite entre la construction de nouveaux asiles et la construction de dispensaires. Le plan de Paula Souza comportait en même temps

qu'un réseau de dispensaires, des asiles régionaux, mais avec la conviction qu'ils ne peuvent suffire; les quatre asiles régionaux abriteraient 2.000 malades et le bésoin actuel est évalué á 6.000 — 8.000 lits. Le système mixte avec les dispensaires s'impose ».

A Lei da Lepra que consubstancia essa Reforma, tem o n. 2169 e data de 27 de Dezembro de 1926.

Nela se definem as medidas destinadas á Profilaxia da Lepra.

No governo Julio Prestes (1927), sendo inspetor-chefe do Serviço da Lepra J. Aguiar Pupo, ocorreu nova reforma da Lei, sendo retirados da organização contra a Lepra os dispensarios.

———.

Relembrando os ataques que sofreu a maior parte destas idéas, hoje vitoriosas em toda a linha, sentimos como é dificil á verdade abrir caminho.

É mais uma razão para, na historia da Profilaxia da Lepra em S. Paulo, dar a Paula Souza um posto de relêvo, porque ele soube resistir para melhor situar esse problema á luz dos conhecimentos modernos.

Até os planos de construção de leprosarios, executados sob sua orientação, pelo engenheiro sanitario Mauro Alvaro, e que receberam a aprovação de Marchoux, C. Chagas e E. Rabelo, são fruto dessa época de efervecencia e de estudos. Sua organização baseou-se nos dados que o censo revelou, quanto ás condições sociais dos enfermos.

———

Concomitantemente organizaram-se duas Sociedades privadas, que se alistaram na colaboração aos poderes publicos: uma, destinada ao amparo e proteção dos filhos de leprosos, e que mantem a poucos kilometros da Capital um estabelecimento modelar com cerca de 200 crianças — o Asilo Terezinha de Jesus —; a outra, a Sociedade de Assistencia aos Lazaros e Defesa contra a Lepra, que tem exercido grande influencia na modificação da mentalidade do povo em geral, e dos leprosos em particular, cogita da creação de dispensarios para o tratamento de leprosos incipientes e do amparo material ás familias dos lazaros.

MEIO COSMICO

SITUAÇÃO GEOGRAFICA

O Estado de S. Paulo fica situado entre 19° 46' e 25° 18', latitude Sul e 58' e 10° 5', longitude oeste do meridiano do Rio de Janeiro.

Limites. — Confina: ao N. com o Estado de Minas Gerais; a L. com o mesmo Estado, o do Rio de Janeiro e Oceano

Atlantico; ao S. este Oceano e o Estado do Paraná e a O. com os Estados de Minas e Mato Grosso.

Superficie. — 249.680 kms².

População. — Cerca de 7.000.000 de habitantes.

Aspeto fisico. — O Estado de S. Paulo oferece dois aspetos distintos: o litoral e a região central.

O litoral é uma estreita faixa de terras sem acidentes, terminando na Serra do Mar, formação que se ergue quasi abruptamente á cerca de 900 metros e derrama-se pelo Interior, aqui em chapadões, ali em cadeias de montanhas, formando o *divortium aquarum* de vasto sistema potamografico — é o Planalto Paulista — cujo término se encontra nas barrancas do rio Paraná.

Orografia. — O Estado é atravessado a léste por duas grandes cordilheiras, continuação do sistema brasileiro: a do Mar e a da Mantiqueira.

Da Serra do Mar, que corre ao longo do litoral, desprendem-se varias secções nas nacentes do rio Paraíba, alcançando altitutde de 1600 mts ; orienta-se para oéste, nos municipios de Cunha e Pindamonhangaba, onde tem altitude de 1400 mts.; continúa em seguida nos municipios de Caçapava e S. José dos Campos. Mais para o S. separa as aguas do Paraíba das do Tiêtê e vai perder-se na Serra da Mantiqueira.

A NO. da cidade de S. Paulo, já então com a denominação de Serra da Mantiqueira, deprime-se na altitude de 813 mts. e é atravessada pela linha ferrea Santos-Jundiaí.

Continúa tomando diversas denominações: a SO. liga-se na margem esquerda do Tiêtê, á Serra de S. Francisco, contra-vertente da Serra do Mar.

Além das tres grandes cordilheiras — Serras do Mar, da Mantiqueira e S. Francisco — o Estado é ainda atravessado por diversas serras: na direção NS. ramificações da Serra do Rio Grande, nos municipios de Franca e Casa Branca e varios outros, atingindo, em alguns pontos, mais de 900 mts. de altitude (Serra Azul, S. Simão, etc.).

Potamografia. — O Estado de S. Paulo possúe dois sistemas distintos de rios: os do litoral, que correm para o mar, e os do planalto.

Os primeiros, de menores dimensões, formam muitas vezes no seu curso alagadiços, onde os anófeles encontram lugar propicio ao seu desenvolvimento.

Os segundos correm para o Interior e são tributarios do rio Paraná, com excéção do Paraíba, que, nacendo numa ramificação da Serra do Mar, segue rumo NE. e vai lançar-se no Oceano Atlantico.

Os tributarios do Paraná são: Tiété, Paranápanema, Mogi-Guassú, Pardo, Dourado, Aguapeí e Santo Anastacio que, com os respectivos afluentes, vincam o planalto paulista de vales e depressões sobre os quais se debruça a maior parte das cidades.

Clima. — Os dados que encontrámos para o estudo do clima de S. Paulo referem-se unicamente á temperatura do ar, humidade, evaporação, nebulosidade, regimen dos ventos, pressão barometrica, numero de horas desanuvidas, etc.

Nada conseguimos obter com relação á actinometria (a não ser pequeno ensaio em Campos do Jordão) entretanto o sol é a maior fonte de energia do nosso sistema planetario.

Pela sua posição geografica, o Estado de S. Paulo deveria ter clima quente, mas a altitude compensa até certo ponto a latitude, uma vez que o planalto paulista tem altitude média de 550 mts. sobre o nivel do mar, circunstancia que modifica o regimen dos ventos e a temperatura.

Tendo em vista a influencia solar e os acidentes geograficos, o clima de S. Paulo póde ser dividido em quatro classes:

1.º — Clima do litoral;
2.º — Clima do Alto da Serra;
3.º — Clima do Planalto;
4.º — Clima das Terras Altas ou clima de altitude.

1 — Clima do Litoral.

Clima quente. Temperatura anual média 21°, diferindo de 6,°7, a temperatura do mez mais quente da do mais frio.

Os extremos absolutos desta zona são 41,°8 e 5°, amenizados entretanto pelos ventos que sopram do quadrante SE, com excesso de humidade.

A evaporação na zona litoreana é bastante ativa, não obstante o alto teôr higrometrico da atmosfera.

Na cidade de Santos a média anual do tempo em que o céo é inteiramente encoberto é de 69 dias.

Ventos dominantes: SE e NO.

Os ultimos são secos e sopram nos mezes quentes, sob baixa pressão; os primeiros são humidos.

As terras do litoral são na maior parte alagadiços cobertos de mangues; mais proximas das praias são arenosas e bem drenadas.

Forte é o calor; grande a evaporação.

As chuvas são frequentes e abundantes, indo ás vezes além de 2.000 mm.

Em resumo: o clima do litoral paulista define-se pelas condições de grande calor e humidade excessiva.

2 — Alto da Serra.

A poucos kms. do mar ergue-se a serra que atinge em alguns lugares a 900 m. de altitude.

As correntes aéreas, vindas do Oceano, ao topar a montanha, sofrem uma quéda de 5°, de que resulta forte resfriamento e grandes precipitações, que chegam ás vezes a 5.000 mm. A garôa é constante.

Temperatura média anual 17°,8; no mez mais quente, média, 21°,2; no mez mais frio, 15°,2 o que dá 6° de diferença. Raramente ha um dia claro.

A pressão barometrica oscila entre 708,0 mm. e 687,6 mm.

Extremos de temperatura: 35° e 0°.

3 — Planalto Paulista.

No Planalto Paulista as temperaturas são decrecentes na ordem da latitude:

Extremo Norte (Igarapava): 22°,3 (média);
Norte (Ribeirão Preto): 21°,3 (média);
Centro (Piracicaba e Campinas): 20° e 19°,7;
Sul (Tatuí): 19°,6;
Extremo Sul (Apiaí e S. Paulo): 17°,4 e 17°7.

Quanto á categoria dos climas locais, nenhum daquelles que são estudados possue diferença termometrica de maxima e minima superior a 10°, ficando assim todo o Planalto na classe dos climas das zonas temperadas.

As médias anuais variam entre 15° e 20°.

As columas pluviometricas são em geral superiores a 1.000 mm., sendo 94 o menor numero de dias de chuva.

As altas pressões barometricas predominam de Março a Outubro: as baixas de Novembro a Fevereiro, ficando média anual em 762,0 mm.

A variedade de altitude e a exposição aos ventos continentais de O e maritimos de E influem de modo decisivo no clima de cada zona em particular.

A evaporação é mais ativa ou mais fraca segundo os ventos pre-

dominantes; os do N ou do S aceleram a evaporação; o aumento de altitude, o afastamento de alagadiços, onde quasi sempre se formam nevoeiros e garôas, aumentando a taxa de humidade relativa, fazem decrecer a evaporação.

4 — Clima das terras altas.

As Terras Altas são situadas nos cabeços da serra da Mantiqueira, á cerca de 1900 m. de altitude.

Predominam os ventos secos. Os que vêm de SE (faixa oceanica), carregados de vapor dagua, ao passar pela Serra do Mar, perdem grande parte de sua humidade; chegando ás rampas da Mantiqueira, sofrem outra precipitação, de modo que ao atingir os Campos do Jordão, são expurgados de grande parte da humidade, que traziam.

Campos de Jordão é o unico lugar do Estado onde se fez alguma tentativa de estudar a luminosidade.

O numero de horas de sol desanuviado é de 2.343, das 4.420 durante as quais permanece acima do horizonte, o que representa 53 % de insolação relativa.

Pressão barometrica anual 632,2 mm. ou de 763,5 mm., reduzindo este elemento ao nivel do mar e á latitude a 45°.

Temperatura anual média 12°,8. O mez mais quente tem a média de 16°,3; o mais frio, 8°,2.

Extremos: 28°,8, e —8°.

Chove durante 127 dias. Ha, portanto, 238 dias sem chuvas.

Em resumo: clima temperado e regular, ventos fracos, maior numero de dias de bom tempo, temperatura pouco extremada, insolação longa e intensa, céo calmo e transparente.

A divisão, que acabamos de expôr, do clima do Estado de S. Paulo, atende até certo ponto, ao fim por nós colimado, mas no que se refere a zonas dentro do Planalto, é muito deficiente, porque não obedece a circunstancias geofisicas que agrupam diferentes porções do territorio.

O novo Regulamento do Serviço Meteorologico e Astronomico (1928) dividiu o Estado em 8 zonas meteorologicas, correspondentes ás principais bacias hidrograficas regionais:

1.ª Zona: — Bacias dos rios Tietê e Piracicaba, abrangendo todos os afluentes e vertentes mais altas, a partir de sua junção.

2.ª Zona: — Bacia do rio Tietê, desde a barra do rio Piracicaba até sua fóz no rio Paraná, com todas as vertentes.

3.ª Zona: — Bacias dos rios do Peixe e Aguapeí.

4.ª Zona: — Bacia dos rios Paranapanema e Itararé, abrangendo todos os afluentes e vertentes dentro do territorio do Estado, e compreendendo tambem o vale do rio Santo Anastacio.

5.ª Zona: — Vertente Atlantica, abrangendo todas as bacias que, no territorio do Estado, se lançam diretamente no Oceano Atlantico, e compreendendo toda a faixa territorial limitada pelo Oceano e a Serra do Mar.

6.ª Zona: — Bacia do Paraíba, dentro do territorio do Estado.

7.ª Zona: — Bacias dos rios Pardo, e Mogi-Guassú, com todas as vertentes da margem esquerda, e do lado da margem direita não sómente os afluentes, como todas as aguas ou vertentes, até á fronteira de Minas Geraes, que se lançam no Rio Grande.

8.ª Zona: — Bacias dos rios Turvo, Preto e José do Dourado.

FREQUENCIA DA LEPRA

Estatisticas anteriores (1851 — 1915 — 1922) e atual (1932)

Muito deficiente e esparso foi o que encontrámos em relação á lepra nos documentos da historia do Estado de S. Paulo.

Percorrendo a longa e laboriosa « Galeria dos Presidentes », organizada pelo ilustre historiador Eugenio Égas, vimos apenas que foi aquele flagelo preocupação constante da maior parte dos Presidentes e tambem que sua maior incidencia se dava justamente na zona do rio Paraíba e nos limites do Estado de Minas, precisamente a parte mais rica e prospera da Provincia.

É sabido que a lepra, como outras calamidades, acompanha as aglomerações humanas.

Doença da promiscuidade, onde mais densa é a população, maior é a probabilidade de se encontrarem leprosos.

Desde os primordios da Independencia, S. Paulo é já uma das mais ricas provincias do Imperio.

Remanecencia do tempo colonial, a vida achava-se muito dispersa, condensada geralmente nos ganglios das fazendas, onde se concentravam os elementos da sociedade de então.

De tal modo se dilatavam as zonas habitadas, que em 1832, com uma população de 306.588 habitantes, S. Paulo contava apenas uma cidade e 45 vilas. O territorio dividia-se em 6 comarcas, das quais a 5.ª, constituida pelas vilas de Castro, Palmeira, Curitiba, Principe, Guaratuba, Paranaguá, e Antonina, com população de 36.957 habitantes, passou em 1853 a fazer parte da Provincia do Paraná.

A população da cidade e das diferentes vilas era: Capital — 21.505; Mogi-Mirim — 14.063; Sorocaba — 13.175; Bragança — 13.112; Franca — 12.709; Taubaté — 10.819; Areias — 10.487; Itú — 10.563; Itapetininga — 10.319; Campinas (então, S. Carlos) — 9.245; Mogi das Cruzes — 8.117; Santos — 6.605; e as demais andavam por esse numero.

De 1851 a 1852, sendo presidente da Provincia J. T. Nabuco de Araujo, houve uma tentativa para conhecer a quanto andava a soma dos leprosos. Atingia á cifra de 849.

Não passou despercebida aos medicos daquele tempo a ação agravante dos surtos epidemicos sobre o curso da lepra. Nos documentos oficiais havia observação que após uma incursão de febre amarela em Ubatuba e de variola nos municipios do norte, a lepra teve grande incremento.

Data tambem dessa época a intensificação da imigração alemã, trazida pelo senador Vergueiro, localizando-se os recem-chegados em diferentes nucleos da Provincia, principalmente nos municipios de Campinas e Piracicaba.

Na Presidencia Francisco Pereira de Vasconcelos (1856—1857) a população da Provincia elevava-se a 541.028 habitantes, dos quais 89.853 eram estrangeiros (portuguêses e alemães, na maior parte), e 196.875 escravos.

As cidades mais populosas eram: Jacareí — 70.774; Mogi-mirim — 63.369; Guaratinguetá — 59.479; Taubaté — 55.782; Campinas — — 53.479; Capital — 48.260; Franca — 35.777; Santos — 30.146.

A vida economica da Provincia deslocava-se visivelmente para o vale do Paraíba e zona limitrofe de Minas, onde se encontra, por esse motivo, maior densidade na população.

Mantendo-se de esmolas, para aí afluiam os leprosos de toda a parte, porque encontravam na prosperidade e abundancia das cidades do Norte os recursos á sua vida errante.

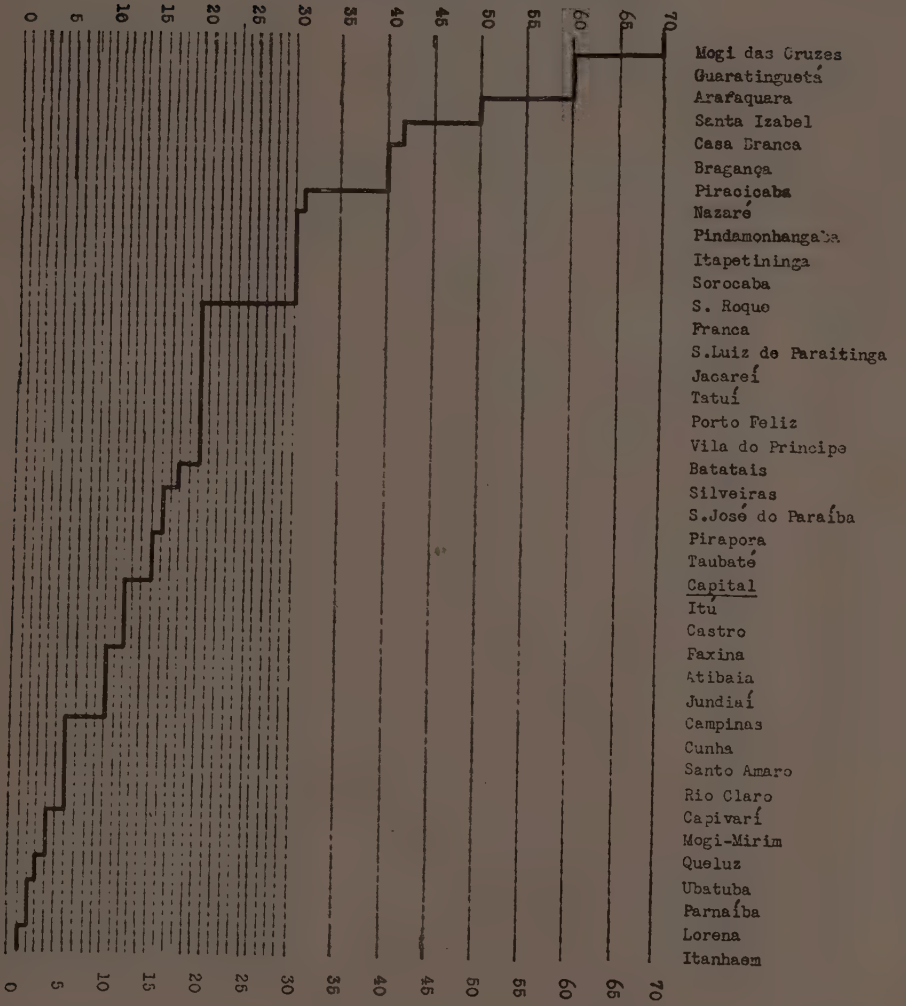
Mais para adiante veremos as consequencias da ancianidade da lepra nestas regiões.

Em 1915, J. Cassio de Macedo Soares, para a elaboração de sua tése de doutoramento, buscou informações sobre o numero de leprosos em 106 municipios dos 171 em que se dividia o Estado, obtendo a cifra de 1.711.

Belmiro Valverde, mais ou menos na mesma época, em 111 localidades obteve 2.307.

Estes numeros só podem ser considerados como um esforço para a aproximação da realidade.

A LEPRA NO ESTADO DE S.PAULO - 1851



A LEPRA

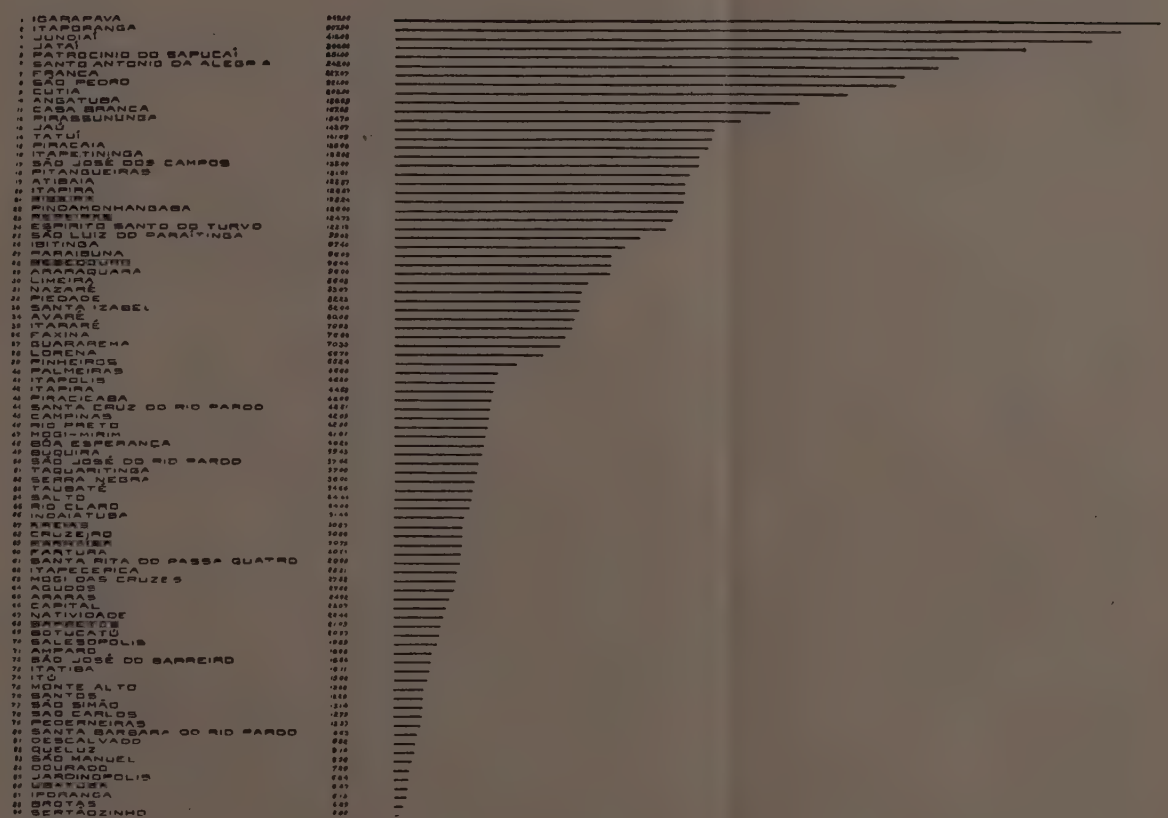
NO

ESTADO DE S. PAULO

INCIDENCIA DOS CASOS DE LEPRA

INSTITUTO DE HIGIENE

1916



O estudo endemiologico da lepra em região tão vasta só podia ser realizado por uma corporação de tecnicos muito bem aparelhados.

O que se tem feito em S. Paulo, antes da creação da Inspetoria da Lepra (1924), é um simples inquerito aos Prefeitos e medicos dos diferentes municipios a respeito do numero de leprosos que têm mais ou menos o letreiro na testa.

Seu valor reside apenas no desejo de cooperar no levantamento de um problema que a inercia dos governos deixava cada vez mais se agravar.

Muito diverso do que era nos tempos do Imperio, o aspeto economico do Estado de S. Paulo pouco diferia entretanto do que hoje apresenta.

Cansadas as terras no norte, o homem rumou para o Sertão, em busca de terras virgens e ferteis. Foi assim conquistando o imenso Planalto e semeando nucleos que em poucos anos floreciam em esplendidas cidades.

Os novos campos culturais trouxeram consideravel prosperidade e acumulo de riquezas e dentro em bréve lançavam-se as bases de um grande parque industrial a que a Guerra Européa veio dar impulso inesperado.

Grandes concentrações humanas, a que não faltou o elemento imigratorio, alto fator do reacendimento da endemia; algumas ondas epidemicas (impaludismo, febre tifoide, etc.), sobremaneira agravaram em S. Paulo a incidencia da lepra.

É curioso como a comparação dos quadros da incidencia de 1851 com o de 1915 reflete a reviravolta economica de varias cidades.

Ha entretanto algumas localidades cujo numero de leprosos não corresponde á sua importancia real. A explicação está nos habitos nomades dos doentes, que vagueavam em caravanas, atraídos antes de tudo, pelas festas religiosas, que deixam a descoberto os sentimentos de piedade do povo simples.

Tratando-se de doença infecciosa, a residencia, ainda que temporaria, de grande numero de hansenianos numa localidade deveria intensificar o contagio, mas nem sempre é assim, e veremos mais para adiante que muitas vezes não correspondem — a *incidencia* da lepra com a *difusão* da lepra (V. Grafico II, 1916).

A estatistica de 1922 já teve um caracter de maior rigor. Desta vez a iniciativa partiu dos poderes publicos, sendo encarregado de leva-la a efeito o inspetor sanitario Benigno Ribeiro.

Durante quasi dois anos percorreu este funcionario 162 municipios, dentre os 221 em que se dividia o Estado. Quanto aos demais, obteve dados dos Prefeitos e das Delegacias de Saude.

Obteve:

Casos registados, com residencia conhecida	3.337
Casos omissos, computados em 10 %	333
Doentes ambulantes (aproximadamente)	500
Soma	4.170

Sempre que foi possivel, registaram-se nomes, idade, côr, estado civil, nacionalidade, residencia, profissão, etc.

O fato de se investir um unico tecnico em funções tão complexas vem mostrar que o Serviço Sanitario desejava apenas noções perfuntorias sobre a extenção da lepra no Estado, para estimativa dos meios necessarios ao seu combate.

O decurso de tempo que medeia entre 1915 e 1922, deveria autorizar, de acôrdo com a taxa estabelecida de aumento anual da lepra, numero mais elevado de leprosos.

E mais se reforça essa idéa com o fato de ter ocorrido em 1918 a pandemia gripal, que em toda a parte veiu rompendo todos os estados latentes.

Mas a lepra, sendo uma doença essencialmente cronica, é rodeada de tal cortejo de infortunios, que o doente a sonega até o limite do escandalo.

Só a perquirição cuidadosa dos fócos e o meticuloso exame dos comunicantes podem levantar o numero exato de leprosos numa determinada região e mais o numero daqueles que o são potencialmente.

Muitos fatos ficaram, porém, estabelecidos depois desta peregrinação censitaria, a saber, a situação miseravel dos leprosos no Interior, a noção de fatalidade que pesava sobre muitas das familias onde havia um caso de mal de Hansen, e que a lepra se alastrava indistintamente por todo o Estado, em quasi toda a parte encontrando lugar propicio á sua expansão (V. Grafico III, 1922).

Estatistica de 1932 — Em 1924, reformado o Serviço Sanitario, foi instituida a divisão do trabalho em materia de higiene e a Lepra teve organização especial, contemplada numa das tantas Inspetorias.

Começou então a obra censitaria a ser feita em cunho cientifico, baseada nos ensinamentos que a moderna leprologia deu a conhecer.

O ponto de partida do que hoje existe no Estado de S. Paulo foi um modesto Posto Experimental, anexo ao Instituto de Higiene, onde se faziam exames de doentes e seus familiares, atraíndo-os com a me-

A LEPRA

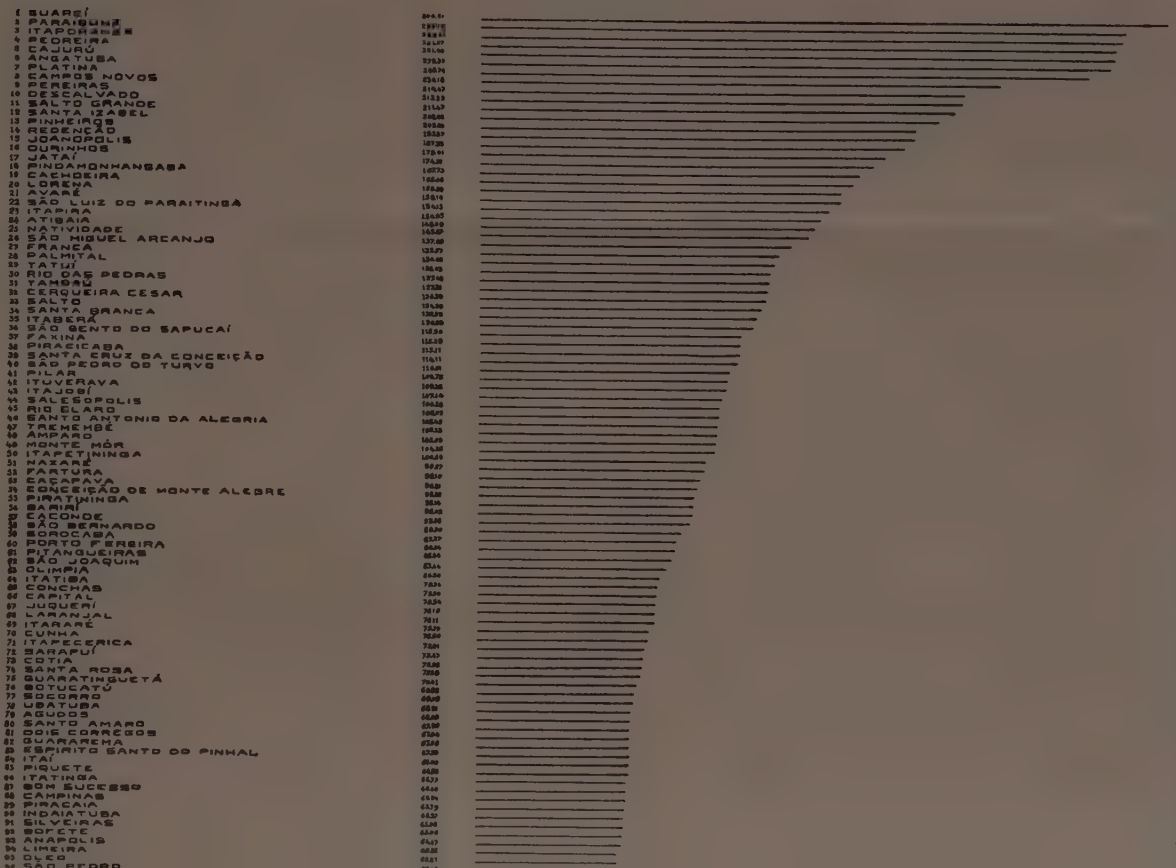
NO

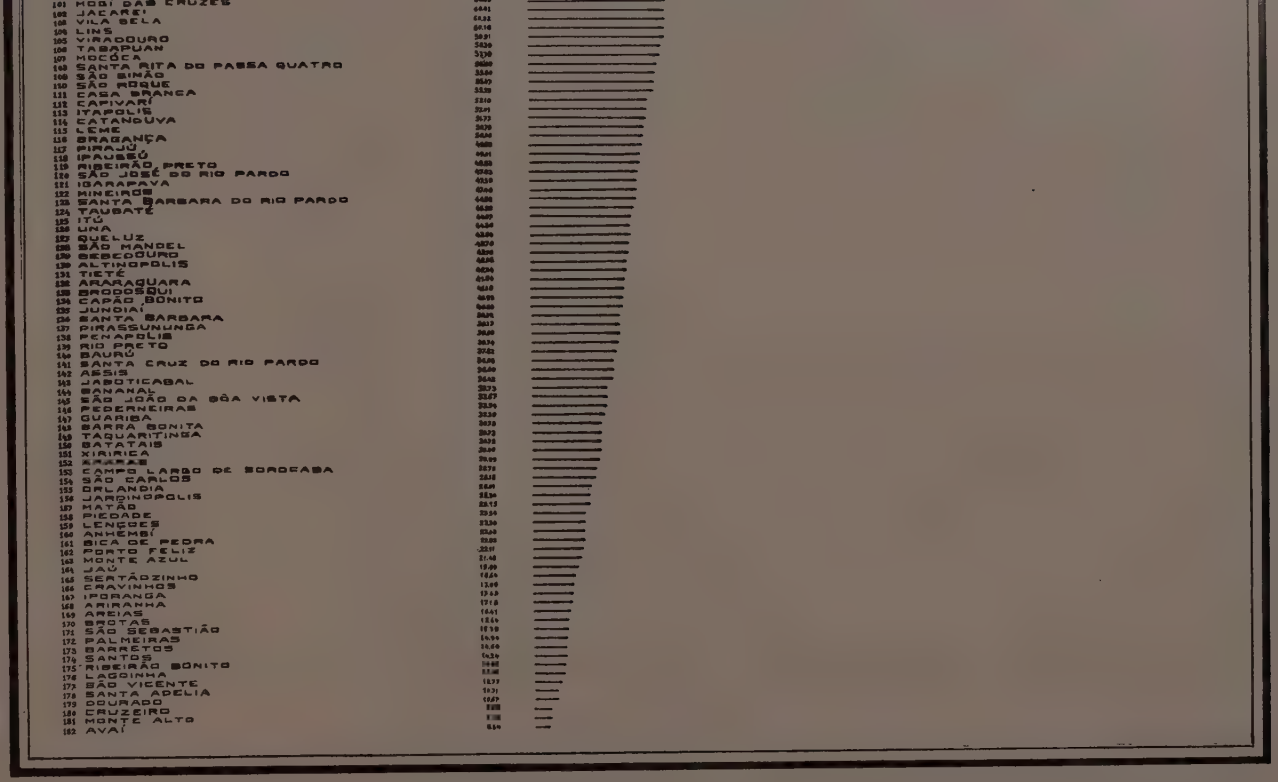
ESTADO DE S. PAULO

INCIDENCIA DOS CASOS DE LEPRA

INSTITUTO DE HIGIENE

1922





dicação chalmugrica. A parte tecnica desse Serviço estava confiada a M. Paes de Azevêdo e a nós.

Porque sofredores fisica e moralmente, os leprosos eram em sua maior parte individuos revoltados contra tudo e contra todos.

Muita cordura foi necessaria para se lhes obter bôa vontade.

Sentindo o carinho com que eram tratados, e mais do que tudo, observando os beneficios colhidos com a medicação, não opuzéram afinal dificuldades ao comparecimento de seus parentes e comunicantes, que se submetiam ao exame sistematico duas ou tres vezes ao ano.

Foi assim a Inspetoria tomando pé no *modus faciendi* da profilaxia, alcançando um entusiasmo animador não só nos meios sanitaristas, como entre os proprios doentes.

A classe medica principiou a preocupar-se com a questão da lepra e concorreu em alta escala para a eficiencia dos serviços censitarios.

Pouco tempo depois (1927), houve solução de continuidade na orientação da Profilaxia da Lepra, e o Dispensario nacente, que tão bons resultados vinha proporcionando como elemento de atração e de tratamento, foi fechado e condenado, procupando-se a Repartição unicamente com o censo e o isolamento.

O Estado foi dividido em 5 zonas, em cada uma das quais um tecnico da Inspetoria, acompanhado de auxiliares, ia procedendo ao fichamento dos doentes e comunicantes.

Foi ultimado o Santo Angelo e iniciou-se a construção dos leprosarios de Casa Branca e Baurú.

Este ultimo deve-se á iniciativa do juiz de Direito, dr. Rodrigo Romero, que com o prestigio oficial, conseguiu interessar as municipalidades circunvizinhas.

Dificuldades surgiram a meio caminho e a « Liga de S. Lazaro », orientada e dirigida pelo dr. Quartim Barbosa, poude levar a obra quasi ao fim, quando o Serviço Sanitario tomou a si conclui-la.

O Serviço interno da Inspetoria foi concomitantemente muito ampliado, funcionando a parte tecnica em 4 Secções: *de doentes, de contactos, de suspeitos e de quimica.*

A 1.ª, ocupando-se dos individuos com sinais clinicos fóra de qualquer duvida; a 2.ª, dos familiares dos leprosos; a 3.ª da elucidação de diagnostico dos casos duvidosos; a 4.ª do preparo da medicação chalmugrica.

Porque entrava em relação com o povo, com os medicos, com as outras Repartições Publicas, com denunciantes enfim, a secção de elucidação de diagnostico ou seja, « Secção de Suspeitos » nos dá uma idéa do movimento e da atividade da Inspetoria.

Os pacientes que a ela iam bater, faziam-no (a) espontaneamente, quando se observavam o menor sinal suspeito; (b) encaminhados pelos hospitais, policlinicas, consultorios medicos, serviços medicos do Exercito, da Força Publica, Centros de Saude, Fiscalização de Serviços Domesticos, Inspetoria Medico Escolar, etc.

Pequena macula no tegumento, ligeira perturbação da sensibilidade, a presença de bacilos acido-resistentes no muco nasal, justificavam seu comparecimento á Secção.

Se o caso se positivava á primeira vista, passava logo, sem maior exame, á « Secção de Doentes », e seus conviventes eram convidados a se apresentar á « Secção de Contactos ».

Não se tratando de casos em que o diagnostico se impunha por si, era o paciente encaminhado á « Secção de Elucidação de Diagnostico », onde era examinado no triplice ponto de vista — clinico, bacterioscopico e serologico.

Confirmado o diagnostico de lepra, passava imediatamente para a « Secção de Doentes », mas se a duvida persistia, ficava inscrito na mesma « Secção » para conclusões ulteriores.

Alguns casos, apóz observação de um ou dois anos, dada a superveniencia de um estado anergico, como vacina anti-variolica, sarampo, febre tifoide, etc., sem agravação dos pequenos sinais existentes, eram desligados da «Secção», obtendo alta da vigilancia a que estavam sujeitos.

Releva advertir que a simples condição de « suspeitos » não impedia se lhes aconselhasse o tratamento, mas como a Inspetoria não funcionava com Dispensario, a imposição terapeutica ficava subordinada ás posses dos individuos.

Á medida que o tempo avançava, crecia o numero dos « suspeitos » o que não é de estranhar por varias razões, entre as quais esta: o unico aparelhamento de defesa de que dispunha o Estado contra a lepra era o asilo-colonia Santo Angelo, que funcionava desde fins de 1927 e onde estavam recolhidos cerca de 800 doentes.

Em verdade, o esforço do Santo Angelo não era esse: correspondia a pouco mais de 400 leitos, visto que os enfermos do antigo hospital do Guapira, cujo numero se elevava a 300 e tantos, foram transferidos para aquele estabelecimento.

Assim sendo, não houve diminuição sensivel no numero dos fócos baciliferos da cidade e os contactos multiplicavam-se. A entrada crecente de « suspeitos » na Inspetoria, mostrava que essa era a realidade.

Ao mesmo tempo que aumentava o numero de « suspeitos » as « Denuncias externas » tambem avultavam, mas em compensação, gra-

dativamente diminuia entre estas ultimas a cifra daqueles que deveriam ficar sob a vigilancia na Secção.

Este fato indica primeiramente, que dia a dia se aguçava na classe medica o interesse pela lepra. Os fatos mais significantes da patologia cutanea eram logo postos de sobre-aviso e os pacientes encaminhados á Repartição especializada.

A pequena diminuição que se verificou, de casos de lepra, indica que essa preocupação era levada ao excesso.

A existencia desse estado de espirito é altamente promissora quanto aos problemas de higiene, porque são sabidas as grandes vantagens decorrentes de uma classe medica sempre alerta aos grandes fenomenos epidemiologicos (V. quadro 1).

Asilos. — Durante mais de um seculo a população de S. Paulo procurou defender-se da lepra fundando asilos, onde algumas centenas de leprosos eram mantidos pela caridade publica.

Nestes estabelecimentos não havia organização tecnica, e mesmo depois da creação da Inspetoria de Profilaxia da Lepra, o serviço oficial não tinha contrôle sobre eles. Os doentes entravam e saiam á vontade.

Até ha poucos anos havia 24 asilos no Estado de S. Paulo.

Ao se inaugurarem os leprosarios oficiais, iam sendo transferidos os asilados de modo que a maior parte dessas casas de recolhimento já está fechada.

A incidencia da lepra na maior parte destas localidades foi agravada pela existencia dos asilos, para onde afluiam doentes de outros municipios.

Uma vez que os leprosos tinham faculdade de locomoção por toda a parte, deveriam influir de modo poderoso na extensão do contagio e tanto mais que se tratava de circunstancias estaveis, agindo como fócos permanentes em zonas determinadas. Nestas condições, o indice de difusão deveria corresponder ao de incidencia.

Mas assim nem sempre aconteceu. Em Avaré, Baurú e Casa Branca, a difusão ficou abaixo da metade da incidencia.

É possivel que haja nessas cidades condições locais que impeçam até certo ponto a progressão da lepra.

As duas primeiras são de data recente, principalmente Baurú, cujo municipio foi creado em 1896. Em ambos os municipios o sólo é na maior parte arenoso. Avaré tem o clima sêco e frio. Baurú sêco e quente. Estão dentro das condições que Rogers estabeleceu para a pouca densidade leprosa (V. quadro 2).

Quadro 1

Casos notificados no Estado de São Paulo — 1924-1932.

Municipios	População	Residencia N. de casos C	N	Nsec.	Total	Coefs. por 100.000 habitantes	Onde se difundiu N. de casos C	N	Nsec.	Total	Coefs. por 100.000 habitantes
1. Agudos	24.273	4	5	—	9	37,07	6	5	—	11	45,31
2. Altinopolis	13.640	3	2	1	6	43,98	3	2	1	6	43,98
3. Amparo	60.503	40	34	4	78	128,91	49	42	6	97	160,32
4. Angatuba	18.494	19	19	—	38	205,47	19	15	—	34	183,84
5. Anhambi	5.381	—	1	—	1	18,58	—	1	—	1	18,58
6. Anapolis	9.292	12	4	—	16	172,19	14	4	—	18	193,71
7. Apiaí	13.931	—	2	—	2	14,35	1	2	—	3	21,53
8. Aparecida	8.385	5	6	—	11	131,18	4	5	—	9	107,33
9. Araçariguama	5.438	—	1	—	1	18,38	—	1	—	1	18,38
10. Araçatuba	31.744	7	9	—	16	50,40	12	5	—	17	53,55
11. Araraquara	75.499	28	15	—	43	56,95	38	21	—	59	78,14
12. Araras	42.722	2	1	1	4	9,36	13	2	—	15	35,11
13. Arêas	7.431	1	1	—	2	26,91	1	1	—	2	26,91
14. Ariranha	14.486	1	1	—	2	13,80	1	1	—	2	13,80
15. Assis	15.971	11	5	—	16	100,81	11	5	—	16	100,81
16. Atibaia	39.918	7	5	4	16	40,08	11	7	3	21	52,60
17. Avaí	13.346	1	1	—	2	14,98	4	1	—	5	37,46
18. Avanhandava	12.832	2	—	—	2	14,58	2	1	—	3	23,37
19. Avaré	40.195	20	6	1	27	15,58	8	2	2	12	29,85
20. Bananal	18.504	2	1	1	4	67,17	3	1	1	5	27,02
21. Bariri	40.320	—	6	1	7	21,61	2	3	—	5	12,40
22. Barra Bonita	13.803	3	—	—	3	17,36	4	1	—	5	36,22
23. Barretos	32.232	17	7	—	24	21,73	18	11	—	29	89,97
24. Batatais	30.475	10	1	—	11	76,46	8	1	—	9	29,53
25. Baurú	39.546	44	14	6	64	36,09	18	11	1	30	75,86
26. Bebedouro	41.515	21	5	—	26	161,83	18	4	—	22	52,99
27. Bernardino de Campos	12.091	5	1	—	6	62,62	5	1	—	6	49,62
28. Bica de Pedra	22.520	2	1	—	3	49,62	4	1	—	5	22,20
29. Birigui	40.401	9	4	—	13	13,32	3	4	1	8	19,80
30. Bôa Esperança	14.642	—	1	—	1	32,17	1	2	—	3	20,48
31. Bocaiuva	12.269	3	1	—	4	6,82	4	1	—	5	40,75
32. *Bofete*	15.800	—	—	—	—	32,60	—	—	—	—	—
33. Bom Sucesso	6.961	—	—	—	—	—	—	1	—	1	14,36
34. *Borborema*	10.940	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
35. Botucatú	37.893	18	13	1	32	84,44	22	13	—	35	92,36
36. Bragança	76.311	26	11	3	40	52,41	31	10	3	44	56,34

37. Brodowski	14.203	2	1	—	3	21,12	2	1	—	3	21,12
38. Brotas	16.204	2	3	—	5	30,85	5	3	—	8	49,37
39. *Buquira*	9.282	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
40. Buri	8.690	—	—	—	—	—	1	1	—	2	23,01
41. Cabreuva	9.093	—	—	—	—	—	—	2	—	2	21,99
42. Caçapava	23.775	12	17	—	29	121,98	14	19	1	34	143,01
43. Cachoeira	12.275	—	1	—	1	8,14	—	—	—	—	—
44. Caconde	15.530	6	1	—	7	45,07	6	2	—	8	51,51
45. Cafelandia	26.744	3	2	—	5	18,69	3	2	1	6	22,43
46. Cajobi	14.674	2	—	—	2	13,62	3	1	—	4	27,25
47. Cajurú	27.440	8	5	3	16	58,30	9	6	3	18	65,59
48. Campinas	146.577	75	63	17	155	105,74	73	51	13	137	93,46
49. Campo Lgo. de Sorocaba	12.473	—	—	—	—	—	1	—	—	1	
50. Campos Novos	13.880	—	—	—	—	—	1	—	—	1	7,20
51. *Cananéa*	9.965	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
52. Candido Mota	10.482	—	1	—	1	9,54	—	—	—	—	—
53. Capão Bonito	19.488	1	—	—	1	5,13	1	—	—	1	55,13
54. Capital	1.070.086	973	849		1.822	170,12				1.419	131,40
55. Capivari	29.670	8	6	1	15	50,55	15	10	2	27	91,00
56. *Capoetras*	3.729	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
57. *Caraguatatuba*	4.254	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
58. Casa Branca	35.319	23	15	1	39	110,42	9	6	1	16	45,30
59. Catanduva	46.088	6	2	—	8	17,02	8	3	1	12	25,53
60. Cedral		3	3	—	6		3	2	—	5	
61. Cerqueira Cesar	12.059	9	1	—	10	82,92	10	2	—	12	99,51
62. Chavantes	13.563	7	1	—	8	58,96	10	1	—	11	81,07
63. Colina	20.248	6	6	—	12	59,26	6	4	—	10	49,38
64. Conceição de Monte Alegre	9.937	—	—	1	1	10,04	—	—	1	1	10,04
65. Conchas	11.957	1	—	2	3	25,09	1	1	—	2	16,72
66. Coroados	7.486	1	—	—	1	13,35	1	—	—	1	13,35
67. Cravinhos	36.608	3	—	—	3	8,19	5	1	—	6	16,38
68. Cruzeiro	15.108	4	9	2	15	99,28	5	9	3	17	112,52
69. Cunha	27.584	6	8	—	14	50,75	3	11	—	14	50,75
70. Cutia	13.781	4	4	—	8	58,05	5	3	—	8	58,05
71. Descalvado	30.006	10	35	—	45	149,97	22	29	2	53	186,63
72. Dourado	13.965	1	1	—	2	14,32	3	1	—	4	28,64
73. Dois Corregos	27.869	8	5	—	13	46,64	8	4	—	12	43,05
74. Duartina	14.037	2	2	—	4	28,49	4	2	—	6	42,74
75. Esp. Sto. do Pinhal	42.313	27	27	6	60	141,80	37	33	6	76	179,61
76. *Esp. Sto. do Turvo*	6.237	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
77. Fartura	15.144	2	—	—	2	13,20	3	—	—	3	19,80
78. Faxina	18.829	3	1	—	4	21,24	2	2	—	4	21.24

(*Continúa*)

(Continúação)

Municipios	População	Residencia N. de casos C	N	Nsec.	Total	Coefs. por 100.000 habitantes	Onde se difundiu N. de casos C	N	Nsec.	Total	Coefs. por 100.000 habitantes
79. Franca	53.409	39	11	3	53	99,23	37	10	5	52	97,36
80. Galia	14.861	3	—	1	4	26,91	6	1	1	8	53,83
81. Garça	9.672	3	1	—	4	41,26	3	—	—	3	30,95
82. Glicerio	10.926	—	—	—	—	—	1	—	—	1	9,15
83. Grama	12.464	6	2	—	8	64,18	5	2	—	7	56,16
84. *Guará*	11.448	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
85. Guararema	13.414	—	3	—	3	43,47	—	1	—	1	7,45
86. Guaratinguetá	39.817	13	27	3	43	107,99	11	21	3	35	87,90
87. Guareí	8.783	9	11	—	20	227,71	6	14	—	20	227,71
88. Guariba	13.345	5	3	1	9	67,44	6	2	1	9	67,44
89. Guarulhos	10.272	7	3	—	10	97,35	6	1	-	7	68,14
90. *Guaira*	8.680	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
91. Iacanga	19.811	1	—	—	1	5,04	1	—	—	1	5,05
92. Ibirá	18.902	9	8	2	19	100,51	5	7	2	14	74,06
93. Ibitinga	22.820	—	1	1	2	8,76	—	2	2	4	17,52
94. Igarapava	25.987	5	5	1	11	42,32	4	5	—	9	34,63
95. *Igaratá*	6.617	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
96. Inacio Uchôa	15.632	1	3	—	4	25,58	2	2	—	4	25,58
97. Iguape	39.542	—	1	—	1	2,52	3	2	—	5	12,64
98. Indaiatuba	15.782	9	2	1	12	76,03	10	3	2	15	95,04
99. Ipaussú	14.010	5	3	—	8	57,10	4	3	—	7	49,96
100. *Iporanga*	6.505	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
101. Itaberá	8.197	—	2	—	2	24,39	—	1	1	2	24,39
102. *Itaí*	10.117	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
103. Itajobí	23.270	1	1	—	2	8,59	1	1	—	2	8,59
104. *Itanhaem*	7.651	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
105. Itapecerica	15.985	4	6	—	10	62,55	3	6	1	10	62,55
106. Itapetininga	35.081	17	16	—	33	94,06	19	15	—	34	96,91
107. Itapira	36.826	12	13	2	27	73,31	10	15	2	27	73,31
108. Itapolis	34.905	5	1	1	7	20,05	6	—	1	7	20,05
109. Itaporanga	8.043	—	1	—	1	12,45	1	1	1	3	37,29
110. Itararé	11.027	8	2	—	10	90,68	7	5	2	14	126,96
111. Itatiba	30.712	6	9	1	16	52,09	9	15	1	25	81,40
112. Itatinga	15.023	6	10	1	17	113,15	5	4	2	11	73,22
113. Itú	42.297	11	4	—	15	35,46	18	10	—	28	66,91
114. Ituverava	22.124	5	4	1	10	45,19	7	3	1	11	49,17

115. Jaboticabal	77.391	21	14	3	38	49,10	27	15	2	44	56,85
116. Jacareí	23.738	3	8	2	13	54,76	4	9	2	15	63,18
117. *Jacupiranga*	5.281	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
118. Jaú	63.460	40	15	1	56	88,24	32	16	1	49	77,21
119. Jambeiro	8.461	2	—	—	2	23,63	1	—	—	1	11,81
120. Jardinopolis	26.483	1	2	1	4	15,10	1	2	—	3	11,32
121. Jataí	2.639	—	—	—	—	—	—	1	—	1	3,78
122. Joanopolis	13.710	7	1	—	8	58,35	8	1	—	9	65,64
123. José Bonifacio	16.491	—	—	—	—	—	1	—	—	1	6,06
124. Jundiaí	67.538	59	50	5	114	163,79	75	49	6	130	192,48
125. Juqueri	12.650	8	2	1	11	86,95	7	1	2	10	79,05
126. Lagoinha	13.505	—	—	—	—	—	—	1	—	1	7,40
127. Laranjal	13 032	1	1	—	2	15,34	5	1	—	6	46,04
128. Leme	16.840	5	2	—	7	41,56	4	3	—	7	41,56
129. Lençóis	16.677	7	1	—	8	47,97	10	2	—	12	71,95
130. Limeira	43.500	15	7	—	22	50,57	18	12	1	31	71,26
131. Lins	61.975	11	2	—	13	20,97	11	4	2	17	27,43
132. Lorena	18 988	9	14	2	25	131,66	9	13	2	24	126,39
133. Maracaí	9 014	—	—	—	—	—	1	—	—	1	11,09
134. Marilia	9 894	4	3	—	7	70,74	—	2	—	2	20,21
135. Matão	39 761	2	3	1	6	15,09	3	4	—	7	17,60
136. Mineiros	11 284	2	—	—	2	17,72	2	—	—	2	17,72
137. Mirasol	43.430	14	5	2	21	48,35	10	3	1	14	32,23
138. Mococa	34.745	16	8	—	24	99,07	28	12	1	41	115,12
139. Mogi das Cruzes	48.366	30	21	7	58	119,91	22	20	3	45	93,04
140. Mogi Guassú	14.348	4	1	—	5	34,84	3	1	—	4	27,87
141. Mogi Mirim	57 761	24	9	3	32	55,40	34	9	3	46	39,81
142. Monte Alto	51.394	8	1	—	9	17,51	10	5	—	15	29,18
143. Monte Aprasivel	29.114	4	2	—	6	20,60	2	2	1	5	17,17
144. Monte Azul	18.893	4	1	—	5	26'46	4	3	1	8	42,33
145. Monte Mor	12.662	3	—	—	3	23.14	7	—	1	8	61,71
146. Mundo Novo	18 490	—	—	—	—	—	1	—	—	1	5,40
147. Natividade	15.647	4	4	—	8	51,12	3	4	—	7	44,73
148. Nazaré	16 208	1	6	1	8	49,35	4	3	—	7	43,18
149. *Nova Granada*	17 120	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
150. Novo Horizonte	23 004	1	—	—	1	4,34	1	—	—	1	4,33
151. *Nuporanga*	8.477	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
152. Oleo	7.628	—	—	1	1	13,10	—	1	1	2	26,21
153. Olimpia	54.341	2	4	—	6	11,04	8	3	—	11	20,24
154. Orlandia	41.535	5	—	1	6	14,51	5	3	1	9	21,66
155. Ourinhos	13.325	3	8	—	11	82,48	4	4	1	9	67,49
156. Palmeiras	17.819	4	5	1	10	56,11	4	9	1	14	78,56

(*Continúa*)

(*Continuação*)

Municipios	População	Residencia N. de casos			Total	Coefs. por 100.000 habitantes	Onde se difundiu N. de casos			Total	Coefs. por 100.000 habitantes
		C	N	Nsec.			C	N	Nsec.		
157. Palmital	14.218	—	1	2	3	21,10	1	1	2	4	28,13
158. Paraguassú	7.230	3	—	1	4	55,32	1	—	1	2	27,66
159. Paraibuna	23.292	2	5	—	7	30,05	2	3	—	5	21,46
160. Parnaiba	12.578	1	2	1	4	31,80	5	1	1	7	55,65
161. Patrocinio do Sapucai	14.561	3	1	1	5	34,33	2	—	2	4	27,47
162. Pederneiras	23.479	13	10	—	23	97,95	14	8	—	22	93,70
163. Pedregulho	19.166	6	2	—	8	41,74	5	2	—	7	36,52
164. Pedreira	10.912	4	5	—	9	82,47	9	3	—	12	109,97
165. Penapolis	32.703	14	6	1	21	64,21	13	6	2	21	64,21
166. Pereiras	8.834	—	—	—	—	—	2	—	—	2	22,63
167. Piedade	15.644	—	—	—	—	—	1	—	—	1	6,39
168. Pilar	7.093	1	—	—	1	14,11	—	—	—	—	—
169. Pindamonhangaba	32.140	16	21	4	41	127,56	19	21	4	44	136,90
170. Pindorama	15.586	1	3	—	4	25,66	2	3	1	6	38,49
171. Pinheiros	6.777	4	5	—	9	132,80	3	7	—	10	147,55
172. Piquete	6.352	—	—	—	—	—	1	1	—	2	31,48
173. Piracaia	22.877	8	4	3	15	65,56	10	5	3	18	78,67
174 Piracicaba	81.839	70	29	9	108	131,96	65	39	8	112	136,95
175. Pirajú	37.976	13	4	1	18	47,39	12	6	—	18	47,39
176. Pirajuí	58.416	2	7	—	9	15,40	7	1	—	8	13,69
177. Pirassununga	26.802	13	24	2	39	145,51	14	23	3	40	149,24
178. Piratininga	27.189	3	—	—	3	11,03	4	2	—	6	22,06
179. Pitangueiras	18.867	4	1	—	5	26,50	4	1	—	5	26,50
180. Platina	7.196	1	—	—	1	13,89	1	—	—	1	13,89
181. Porangaba	12.578	2	1	—	3	23,85	3	1	—	4	31,80
182. Porto Feliz	22.500	—	2	1	3	13,33	3	3	1	7	31,11
183. Porto Ferreira	7.135	3	2	—	5	61,46	4	4	—	8	98,34
184. *Potirendaba*	14.927	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
185. Presidente Alves	18.867	4	1	—	5	26,50	3	—	—	3	15,90
186. Presidente Prudente	62.662	11	6	1	18	28,72	7	6	—	13	20,74
187. *Presidente Wenceslau*	9.882	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
188. Promissão	20.964	3	2	—	5	23,85	2	2	—	4	19,08
189. Quatá	11.530	6	3	—	9	78,05	3	2	1	6	52,03
190. Queluz	8.784	1	4	—	5	56,92	3	5	—	8	91,07
191. Redenção	9.643	5	7	1	13	134,81	5	7	1	13	134,18
192. Ribeira	6.732	—	1	—	1	14,85	2	3	—	5	74,27

193. Ribeirão Bonito	17.145	2	—	—	2	11,66	3	1	2	6	34,99
194. Ribeirão Branco	4.347	—	—	—	—	—	1	—	—	1	23,00
195. Ribeirão Preto	74.103	36	15	1	52	70,17	57	19	5	81	109,30
196. *Ribeirão Vermelho*	7.447	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
197. Rio Claro	64.884	44	29	4	77	118,67	45	27	3	75	115,58
198. Rio das Pedras	14.234	1	1	—	2	14,06	2	2	1	5	35,12
199. Rio Preto	83.376	16	5	4	25	29,98	21	3	4	28	31,18
200. Salesopolis	9.577	1	—	—	1	10,44	1	1	—	2	20,88
201. Salto	16.176	8	5	—	13	80,36	17	9	1	27	166,91
202. Salto Grande	12.159	1	1	—	2	16,44	3	2	1	6	49,34
203. Santa Adelia	17.893	3	7	2	12	67,04	2	6	1	9	50,28
204. Santa Barbara	12.088	1	1	—	2	16,54	3	3	—	6	49,63
205. *Santa Barbara do Rio Pardo*	12.174	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
206. Santa Branca	10.341	1	—	—	1	9,67	1	—	—	1	9,67
207. Santa Cruz da Conceição	7.022	1	—	—	1	14,24	2	—	—	2	28,48
208. Santa Cruz do Rio Pardo	29.685	2	3	2	7	23,58	10	4	1	15	50,53
209. Santa Izabel	11.399	—	2	—	2	17,54	—	2	—	2	17,54
210. Santa Rita do Passa Quatro	24.653	1	2	—	3	12,16	3	6	—	9	36,49
211. Santa Rosa	12.871	1	—	—	1	7,76	1	—	—	1	7,76
212. Santo Amaro	26.863	18	11	3	32	119,12	15	13	2	30	111,67
213. Santo Anastacio	16.001	2	3	—	5	31,24	2	5	—	7	43,74
214. Santo Antonio da Alegria	8.066	1	—	—	1	12,39	2	—	—	2	24,79
215. Santos	161.604	100	22	2	124	76,73	105	27	2	134	82,91
216. S. Bento do Sapucaí	22.374	8	4	2	14	62,85	7	6	2	15	67,34
217. S. Bernardo	50.405	30	33	2	65	128,95	28	29	2	59	117,05
218. S. Carlos	62.051	39	25	4	68	109,58	34	23	3	60	96,69
219. S. João da Bôa Vista	55.458	20	4	—	24	43,25	23	7	2	32	57,67
220. S. João da Bocaina	21.451	—	—	—	—	—	2	—	—	2	9,32
221. S. Joaquim	19.235	3	1	1	5	25,99	3	1	1	5	25,99
222. *S. José do Barreiro*	8.864	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
223. S. José dos Campos	37 003	14	11	2	27	72,96	13	10	2	25	67,56
224 S. José do Rio Pardo	48.928	12	5	1	18	36,78	15	9	1	25	51,09
225. S. Luiz do Paraitinga	21.619	2	1	—	3	13,87	3	2	—	5	23,12
226. S. Manuel	58.838	9	9	1	19	32,29	10	10	1	21	35,69
227. S. Miguel Arcanjo	12.141	6	1	—	7	57,65	6	1	—	7	57,65
228. S. Pedro	18.433	—	—	—	—	—	—	1	—	1	5,42
229. S. Pedro do Turvo	8.868	1	—	—	1	11,28	1	—	1	2	22,55
230. S. Roque	26.169	15	11	2	28	106,99	17	13	2	32	122,18
231. S. Sebastião	6.677	1	1	—	2	29,52	2	2	1	5	74,88
232. S. Simão	28.018	5	2	—	7	24,88	5	6	3	14	49,96
233. S. Vicente	10.678	2	1	1	4	37,46	2	1	1	4	37,46
234. Sarapuí	5.398	—	—	—	—	—	—	1	—	1	18,52

(Continúa)

(*Continuação*)

Municipios	População	Residencia N. de casos C	N	Nsec.	Total	Coefs. por 100.000 habitantes	Onde se difundiu N. de casos C	N	Nsec.	Total	Coefs. por 100.000 habitantes
235. *Serra Azul*	8.545	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
236. Serra Negra	31.829	8	4	—	12	37,70	21	8	1	30	94,25
237. Sertãozinho	46.819	4	2	1	7	14,95	6	1	1	8	17,08
238. Silveiras	10.332	1	1	—	2	19,35	1	1	—	2	19,35
239. Socorro	40.954	17	16	—	33	80,57	20	14	—	34	83,01
240. Sorocaba	72.292	34	27	5	66	91,29	39	28	7	74	102,36
241. Tabapuan	20.645	2	1	—	3	14,53	4	1	—	5	24,21
242. Tabatinga	17.950	4	1	2	7	38,99	3	2	1	6	33,42
243. Tambaú	14.130	3	—	—	3	21,23	4	—	—	4	28,30
244. Tanabí	15.723	1	—	—	1	6,23	1	—	—	1	6,36
245. Tapiratiba	16.491	1	—	1	2	12,12	3	—	—	3	18,19
246. Taquaritinga	54.244	7	6	2	15	27,65	8	6	4	18	33,18
247. *Taquarí*	7.726	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
248. Tatuí	24.108	24	17	—	41	170,06	19	15	—	34	141,03
249. Taubaté	51.255	20	15	1	36	70,23	22	16	4	42	81,94
250. Tieté	32.773	7	4	—	11	33,56	7	5	2	14	42,71
251. Torrinha	9.014	2	1	—	3	33,28	4	1	—	5	55,46
252. Tremembé	11.037	4	1	—	5	45,30	6	2	—	8	72,48
253. Ubatuba	9.396	1	1	—	2	21,28	1	2	—	3	31,93
254. *Una*	14.169	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
255. Vargem Grande	19.706	2	4	—	6	30,44	2	7	—	9	45,67
256. Vila Americana	12.578	3	—	—	3	23,85	8	4	—	12	95,40
257. Vila Bela	9.368	2	1	—	3	32,02	6	1	—	7	74,72
258. Viradouro	25.090	1	4	—	5	19,92	1	4	—	5	19,92
259. Xiririca	18.395	1	—	—	1	5,43	1	—	—	1	5,43
Total	7.160.705				5.092	71,11				5.001	69,83

Nota C — cutanea. N — nervosa. Nsec — nervosa secundaria.

(*Conclusão*)

Eram as seguintes as cidades que tinham asilos:

Quadro 2

ASILOS

		Coef. incid.	Coef. difusão
1	Amparo	128,91	160,32
2	Angatuba	205,57	183,84
3	Avaré	67,17	29,85
4	Barirí	17,36	12,40
5	Baurú	161,83	75,86
6	Bebedouro	62,62	52,99
7	Botucatú	84,44	93,46
8	Campinas	105,74	92,36
9	Casa Branca	110,42	45,30
10	Descalvado	149,97	176,63
11	Guapira (Capital)	170,12	131,40
12	Guareí	227,71	227,71
13	Itapetininga	94,06	96,91
14	Itatinga	113,15	73,22
15	Jaboticabal	49,10	56,85
16	Jaú	88,24	77,21
17	Jundiaí	168,79	192,49
18	Piracicaba	131,96	136,85
19	Rio Claro	118,67	115,58
20	S. Carlos	109,58	96,69
21	S. João da Bôa Vista	43,25	57,67
22	S. Miguel Arcanjo	57,65	57,65
23	Sorocaba	91,29	102,36
24	Tatuí	170,06	141,43

Casa Branca já é cidade muto antiga. Teve outróra alta densidade leprosa (em 1851 eram conhecidos 42 casos).

De então para cá a população deve ter sofrido lenta imunização, de modo a opôr embargos á rapida evolução da lepra. Os fócos são constituidos de casos clinicos arrastadiços na maior parte de forma nervosa.

Mas de qualquer modo, as condições geo-fisicas e meteorologicas de Casa Branca não devem ser favoraveis á difusão da lepra, porque outras cidades, tão antigas como esta, e com a sobrecarga de asilos, oferecem grande margem á progressão do Mal de Hansen.

Densidade da população. Parece que a lepra no Estado de S. Paulo pouco tem que ver com a densidade da população por quilometro quadrado.

Doença domestica, o contagio faz-se de individuo a individuo entre aqueles que moram debaixo do mesmo této, ou em circunstancias que lembrem a vida em familia, como escolas, fabricas, casernas, etc.

A lepra não é doença rural, no sentido de doença que toma maior vulto no campo.

Ha, naturalmente, os lares flagelados pelo mal, mas as distancias e o pouco convivio limitam sua ação.

A estatistica levantada pelo Departamento Estadual de Trabalho mostra quais os municipios de maior densidade de trabalhadores rurais, a partir dos 14 anos, justamente na quadra em que mais vezes a lepra se manifesta, e esses numeros não se ajustam aos da incidencia da lepra.

Os Municipios de maior densidade de trabalhadores agricolas são:

Quadro 3

Municipios	Coef. Popul. por Km²	Incid. Lepra
Pirajú	56,6	34,23
Leme	21,2	41,56
Rio das Pedras	18,3	14,05
Bragança	16,3	52,41
Jaboticabal	16,0	49,10
Santa Isabel	15,9	17,54
E. S. do Pinhal	14,9	139,43
Cravinhos	10,8	5,46
Altinopolis	10,3	43,98

A excéção de Espirito Santo do Pinhal, todos os municipios com alta densidade de população por km² têm relativamente pouca lepra.

Mesmo do fato de elevada população, em certas cidades, não decorre maior incidencia na lepra.

Ela depende mais de certas circunstancias que afétam á saude, de um modo geral, como a moradia em porões infectos, em cortiços, enfim — os aglomerados humanos.

Melhoradas as residencias, feita rigorosa vigilancia nas escolas, nas fabricas, etc., por medicos experimentados, nunca perdendo de vista, todos aqueles que têm na familia um caso de lepra ou conviveram com leproso, está-se a meio caminho de estancar a evolução da endemia.

Raças. — Não ha propriamente raças imunes á lepra. Ha sómente povos onde a lepra tem existencia muito antiga e que oferecem, por este motivo, certa resistencia ao micro-organismo. O con-

trario observa-se quando se trata de povos onde ela é raramente encontrada.

Transportados para uma região infestada, são presa facil da endemia, que neles assume aspéto sempre grave e altamente contagiante.

É o que se tem dado em S. Paulo, para onde ha mais de seculo aflúe consideravel massa imigratoria.

Contemplando nosso mapa endemiologico, chama logo a atenção uma mancha de alta endemicidade, compreendendo os municipios de Guareí, Angatuba e Tatuí.

São lugares mal povoados e atrazados, principalmente os dois primeiros.

Causa especie o illiamento, nesse recanto, de numero relativamente tão elevado de leprosos.

E não se trata de localização acidental, como se deu em Igarapava, em 1915, porque todas as contagens, a partir desta data, dão-lhe grande incidencia.

A nosso vêr, a razão desse fato é a seguinte: em 1827 vieram da Prussia muitos colonos que se espalharam pela Provincia, localizando-se a maior parte em Piracicaba e Limeira, antigos fócos de lepra.

Em 1840 fundaram o povoado de Guareí, para onde certamente levaram o mal.

Provindos de um país sem lepra, o contacto com os nativos foi-lhes nefasto. Receberam a semente, desenvolveram fórmas graves e contaminantes que a escassez de vias de comunicações isolou entre as cercanias de Guareí.

Apenas os municipios contiguos vieram a sofrer, com o intercambio comercial, a propagação da doença.

Fatores morbidos. — Todos os leprologos, Muir á frente, salientam o alto fator estimulante de certas infeções agudas, como o sarampo, o impaludismo, a gripe, a febre tifoide, etc., no despertar a lepra latente. O sarampo, a coqueluche, doenças proprias da infancia, são ubiquitarias e expõem as crianças ás primeiras provas. Transposto esse obstaculo, havendo posteriormente oportunidade de contagio, jamais faltaram entre nós os elementos despertadores.

A gripe em 1918, assolou todo o Estado, o impaludismo grassa todos os anos em zonas ribeirinhas, a febre tifoide existe em quasi todos os municipios.

Tudo isso é ponto de reparo ao tecnico, quando examina um individuo suspeito, visto que a endemia acompanha de perto os surtos das doenças agudas.

Forma clinica. — Não levando em conta os municipios em que houve equivalencia nas fórmas cutanea e nervosa, a aqueles em que não foi possivel essa verificação, onde predominou a fórma de lepra cutanea, ao tempo do trabalho censitario, a *incidencia* da lepra foi menor do que a *difusão* (57 para 33). Isto é: houve 57 municipios em que a incidencia foi menor do que a difusão e 33 em que se inverteram as relações.

Nas localidades em que predominou a fórma nervosa, pelo contrario, a *incidencia* foi maior do que a *difusão* (29 para 13).

Não é grande o numero de lugares para se positivar uma conclusão esmagadora, mas tanto quanto é possivel, a leitura destes fatos, parece que as razões que determinam a difusão dos bacilos no organismo favorecem o aparecimento de lesões na pele.

Estes numeros e respectiva conclusão vêm denunciar em diferentes lugares a existencia de fatores, que, mais do que em outros, concorrem não só para a predominancia da fórma cutanea da lepra, como tambem para maior atividade dos fócos latentes.

Pondo em equação o problema da lepra, sempre nos preocupou bem compreender e definir o que seja — residencia de leprosos e fóco de lepra.

Baurú, por exemplo, tem uma incidencia consideravel de leprosos residentes (mais de 150 por 100.000), e no entanto não representa grande fóco; Serra Negra, pelo contrario, é residencia de poucos leprosos (37,70 por 100.000), mas um grande fóco de difusão (94,25 por 100.000).

Deve haver nessas zonas razões locais para que assim se constituam diferentemente em face de uma mesma endemia, uma vez que o povo, os costumes, as raças são mais ou menos os mesmos.

Puzemos em evidencia a influencia da luz sobre a lepra, dando ao mesmo tempo a explicação da lei de Rogers, sobre a humidade, e quer-nos parecer que ela representa nestes fenomenos locais um papel de grande relevo, mas, na impossibilidade material de mensuração dos elementos meteorologicos, aí fica exclusivamente o reparo.

Não se vá, entretanto, enxergar na fórma clinica da lepra uma determinante exclusiva.

A maior parte das localidades em que predomiou a fórma nervosa ou em que houve equilibrio com a cutanea, são cidades antigas, algumas tiveram mesmo grande importancia na vida de S. Paulo e constituiam, então, sérios fócos de lepra.

É natural que no curso dos anos a população fosse sofrendo lento

processo de imunização, como se dá na sifilis, e o sistema nervoso, mais vulneravel ao germen, se constituisse o refugio dos micro-organismos.

Mas, se é verdade que a ancianidade de uma povoação contaminada conduz a lepra á sua fórma nervosa, podemos em compensação citar varias cidades, muito antigas e importantes, que continuam a desfrutar as preferencias da fórma cutanea e são grandes fócos de difusão.

Tais são: Amparo, Araraquara, Bragança, Itapetininga, Itú, Jundiaí, Limeira, Mococa, Piracicaba, S. Roque, Sorocaba, etc.

A nos inclinarmos exclusivamente para o fator — fóco antigo — na determinação da fórma clinica da lepra, em todas essas cidades deveria haver predominancia da fórma nervosa, e assim não o é.

Quanto ao elemento estrangeiro, acha-se ele disperso por todo o Estado, de modo que não póde ser invocado como o responsavel pelas fórmas cutaneas.

Proveniencia dos leprosos. — Ha anos, por ocasião de uma festa religiosa em Pirapora, tivemos oportunidade de conversar com cerca de 100 leprosos que se dispunham ao longo da estrada que vai de S. Paulo até áquela cidade. Alguns deles vinham dos mais longinquos Estados para essas solenidades, onde a esmola é farta e informaram-nos que essas marchas e contra-marchas se efetuavam em diferentes direções.

A julgar por isso e pela circunstancia de ser S. Paulo a mais rica unidade da Federação, seria de crer que fosse muito grande a taxa de leprosos de outros Estados. Mas não é. Em 5.923 doentes só 65 provinham de outras partes do Brasil.

De países estrangeiros — nenhum.

Mortalidade. — A lepra pouco figura no obituario geral, como *causa mortis*.

A maior parte das vezes o leproso morre por uma complicação. Tuberculose e nefrite são as mais comuns.

Em 5.923 leprosos fichados na Inspetoria até junho de 1932, verificámos 566 obitos.

Observando-os na ordem em que foram examinados vemos que:

Até ficha numero 1000		morreram	219
De 1001 a 2000		„	175
De 2001 a 3000		„	79
De 3001 a 4000		„	52
De 4001 a 5000		„	35
De 5001 a 6000		„	6
		Total:	566

Os primeiros casos, roidos pela doença e pela miseria, pouco sobreviveram.

O tratamento chalmugrico, então instituido, deu aos que estavam em condições de aproveitar um pouco de alento, por que o segundo milhar teve menor numero de obitos.

Já por esse tempo o asilo-colonia Santo Angelo começava a receber doentes, e não obstante sobrevir entre eles uma epidemia mortal de disenteria, a moradia higienica e a alimentação sadía prolongou-lhes a vida.

Do terceiro milhar em diante, o obituario caíu de modo notavel, como se vê em nosso quadro.

Fócos de lepra. — Com raras excepções, todo o Estado é fóco de lepra. « Alto da Serra », Municipio de S. Bernardo, é apenas local de residencia de leprosos. Talvez tambem « Campos do Jordão », mas não temos estudo proprio a respeito.

Contemplando o mapa endemiologico da lepra em S. Paulo, sobressaem logo os grandes fócos de: Jundiaí, Anapolis, Angatuba, Guareí, E. S. do Pinhal, Salto, Descalvado, cuja taxa de difusão é maior do que 150 por 100.000; em seguida os municipios que ficam entre 100 e 150 por 100,000: Capital, Amparo, Aparecida, Assis, Caçapava, Cruzeiro, Itararé, Lorena, Mococa, Pedreira, Pindamonhangaba, Pinheiros, Piracicaba, Pirassununga, Redenção, Rio Claro, Santo Amaro, S. Roque, Sorocaba, Tatuí.

Na grande maioria destes municipios a fórma clinica predominante foi a cutanea.

Não foi aqui inscrito Santos, cujo indice de difusão é 75,25 por 100.000, mas onde predomina a fórma cutanea de modo absoluto (100 para 24).

Tenho a impressão que Santos é fóco de lepra relativamente novo, mas desenvolve-se com grande rapidez.

Em estudos recentes procuramos mostrar que a lei de Rogers sobre a influencia da humidade na lepra se exerce através da ação filtrante do vapor d'agua aos raios solares.

A humidade atmosferica provém dos mares, rios, lagos, fontes do sólo, etc. Reduzida á vapor, condensa-se pelo frio, que produz os nevoeiros, o orvalho, as nuvens, a chuva.

Precipitada sob a fórma de garôa, neblina ou chuva, torna de novo á terra, escorre pelos declives, acumula-se no seu interior, segundo a permeabilidade e porosidade do terreno.

A humidade da terra e portanto do ar, depende em grande parte da constituição geologica do sólo.

E o que interessa na sua constituição não é o estudo de suas variedades — rochas igneas, sedimentarias e metamorficas — mas as suas decomposições, que levadas pelas aguas, se depõem nos vales, na fóz dos rios, etc. formam o humus, que é a parte afeta ao homem e á higiene.

A possibilidade de humedecimento da desagregação das rochas vai crecendo do granito compacto ou reduzido a pó, á areia, ao calcareo, á árgila, ao humos.

A capacidade de retenção da agua pelo sólo depende de sua capilaridade. A areia deixa passar 3000 vezes mais a agua retida do que a árgila, portanto, num sólo arenoso mais facilmente se infiltram os depositos aquosos, provenientes das chuvas e menos humido é o ar atmosferico.

Raramente se encontram isolados os elementos da desagregação das rochas. O solo é quasi sempre mistura das partes componentes — areia, argila, calcareo, etc.

Dessa mistura dependem as qualidades do solo. Uma vez que as condições do terreno regulam o grau de humidade do ar, vejamos sobre que bases assentam os grandes fócos de lepra do Estado.

Preliminarmente sabemos que a civilização em S. Paulo e *paripassu* a lepra, seguiu pelas veigas de massapés (cretaceo decomposto), onde cresce a cana de assucar, e mais tarde pela terra rôxa (alteração de diabase e porfirito), onde se cultiva o café.

Dividimos o solo em 2 tipos: aquele em que predomina a areia, e aquele em que predominam os outros elementos.

Sobre a base do primeiro assentam as seguintes cidades, cuja incidencia da lepra é maior de 100 por 100.000; Baurú, Ibirá, S. Carlos, Assis, Rio Claro, Caçapava.

Sobre a base do segundo: Angatuba, Aparecida, Campinas, Capital, Itatinga, Guareí, Anapolis, Jundiaí, E. S. do Pinhal, Descalvado, Amparo, Pirassununga, Pinheiros, Tatuí, Pindamonhangaba, Piracicaba, S. Roque, Santo Amaro, Guaratinguetá, Lorena, Redenção. Ao todo 37 municipios.

No ponto de vista comparativo entre a incidencia e a difusão da lepra, nos 6 municipios em que o terreno é arenoso, houve o seguinte resultado:

	Incidencia	Difusão
Baurú	161,83	75,86
Ibirá	100,51	74,06
S. Carlos	106,36	90,24
Assis	100,81	100,81
R. Claro	107,88	106,34
Caçapava	121,98	143,03

Nos municipios em que predominaram outros elementos geologicos (calcareos, argila, humus), os resultados foram:

	Incidencia	Difusão
Angatuba	205,47	183,84
Aparecida	131,18	107,33
Campinas	104,38	88,00
Capital	165,92	129,78
Itatinga	113,15	59,90
Guareí	227,71	227,71
Anapolis	172,19	193,71
Jundiaí	164,35	177,71
E. S. do Pinhal	139,43	174,88
Descalvado	149,97	176,63
Amparo	125,61	151,05
Pirassununga	145,51	149,24
Pinheiros	103,29	103,29
Tatuí	170,16	141,03
Pindamonhangaba	127,56	136,90
Piracicaba	144,18	136,85
S. Roque	106,99	107,95
Santo Amaro	119,12	111,66
Guaratinguetá	107,99	87,90
Lorena	131,66	126,39
Redenção	134,81	134,81

É oportuno enumerar alguns municipos onde é consideravel a discordancia entre a incidencia e a difusão da lepra (diferença de pelo menos 50 %), sem a preocupação de que sejam grandes fócos, indicando ao mesmo tempo os elementos predominantes na constituição do sólo (V. pag. 355).

Como se vê, em todos os municipios em que no solo predomina a areia, a difusão foi pelo menos a metade da incidencia.

Uma exceção se nos mostra — Itatinga.

Limítrofe á mancha altamente densa — Guareí, Angatuba, Tatuí — Itatinga deve ter sofrido as consequencias da vizinhança de tão grandes fócos.

É natural que muitos leprosos se tivessem transferido para esse municipio, explicando assim a alta cifra de incidencia.

Confinando com Botocatú, cujo sólo é semelhante ao seu, Itatinga deveria ter as taxas de incidencia e difusão mais ou menos iguais, como se dá naquele municipio.

A LEPRA

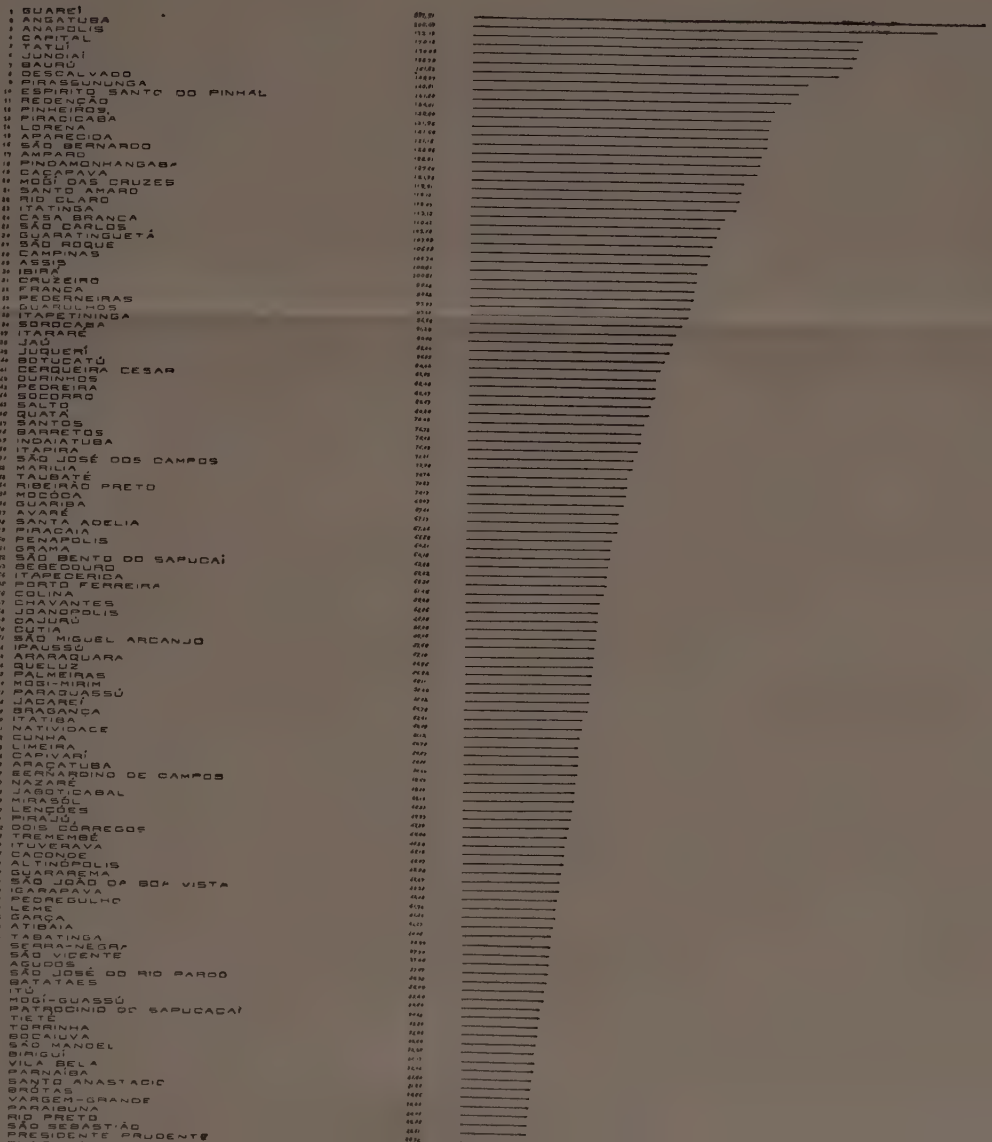
NO

ESTADO DE S. PAULO

INCIDENCIA DOS CASOS DE LEPRA

INSTITUTO DE HIGIENE

1932



DALMAGUERAL
PRESIDENTE ALVES
MONTE AZUL
PINDORAMA
NAZARÉ PAULISTA
SÃO BENTO DO SAPUCAHY
PROMISSÃO
VILA AMERICANA
SANTA CRUZ DO RIO PARDO
BORBOREMA
BANANAL
JAÚ
TAMBAÚ
PALMITAL
LINS
TAPIRATIBA
VIRADOURO
CAFELÂNDIA
ARAÇATUBA
ANHEMBI
MINEIROS DO TIETÊ
MONTE ALTO
BARIRI
CUNHA
SANTO ANASTÁCIO
SALTO GRANDE
PIRAJUÍ
JARINU
MATÃO
CAPIVARI
RIBEIRÃO PRETO
TABAPUÃ
ARIRANHA
SANTA CRUZ DA CONCEIÇÃO
PEDERNEIRAS
PALMEIRA D'OESTE
ARIRANHA
CORDEIRÓPOLIS
BORBOREMA
PENÁPOLIS
OLÍMPIA
SANTA FÉ DO SUL
SANTO ANTÔNIO DA ALEGRIA
SANTA RITA DO PASSA QUATRO
RIBEIRÃO BONITO
SÃO PEDRO DO TURVO
PIRATININGA
CONCHAL
CONCHAS
SANTA BRANCA
MONTE ALEGRE DO SUL
CANDIDO MOTA
BASTOS
ITAJOBI
CATANDUVA
CACONDE
BOA ESPERANÇA
TANABI
CAPÃO BONITO
MACATUBA
AMERICO BRASILIENSE
GUAPIAÇU
GUAPÉ
RECENSEAR

A LEPRA

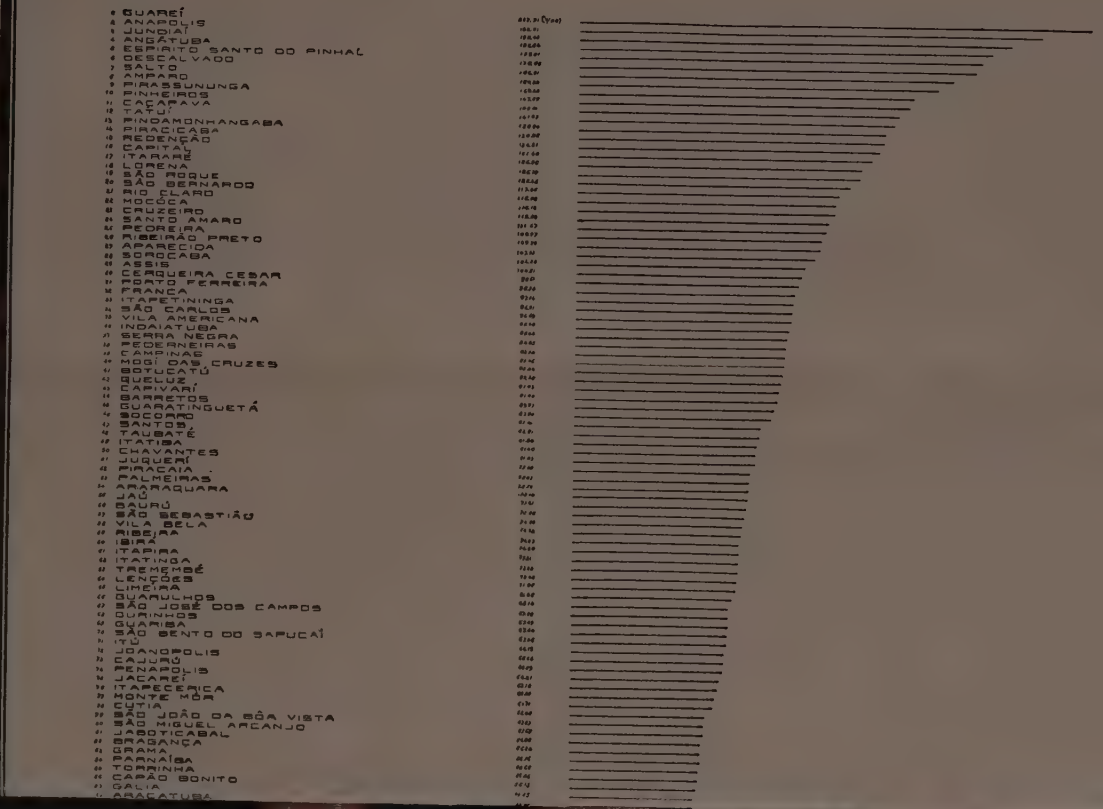
NO

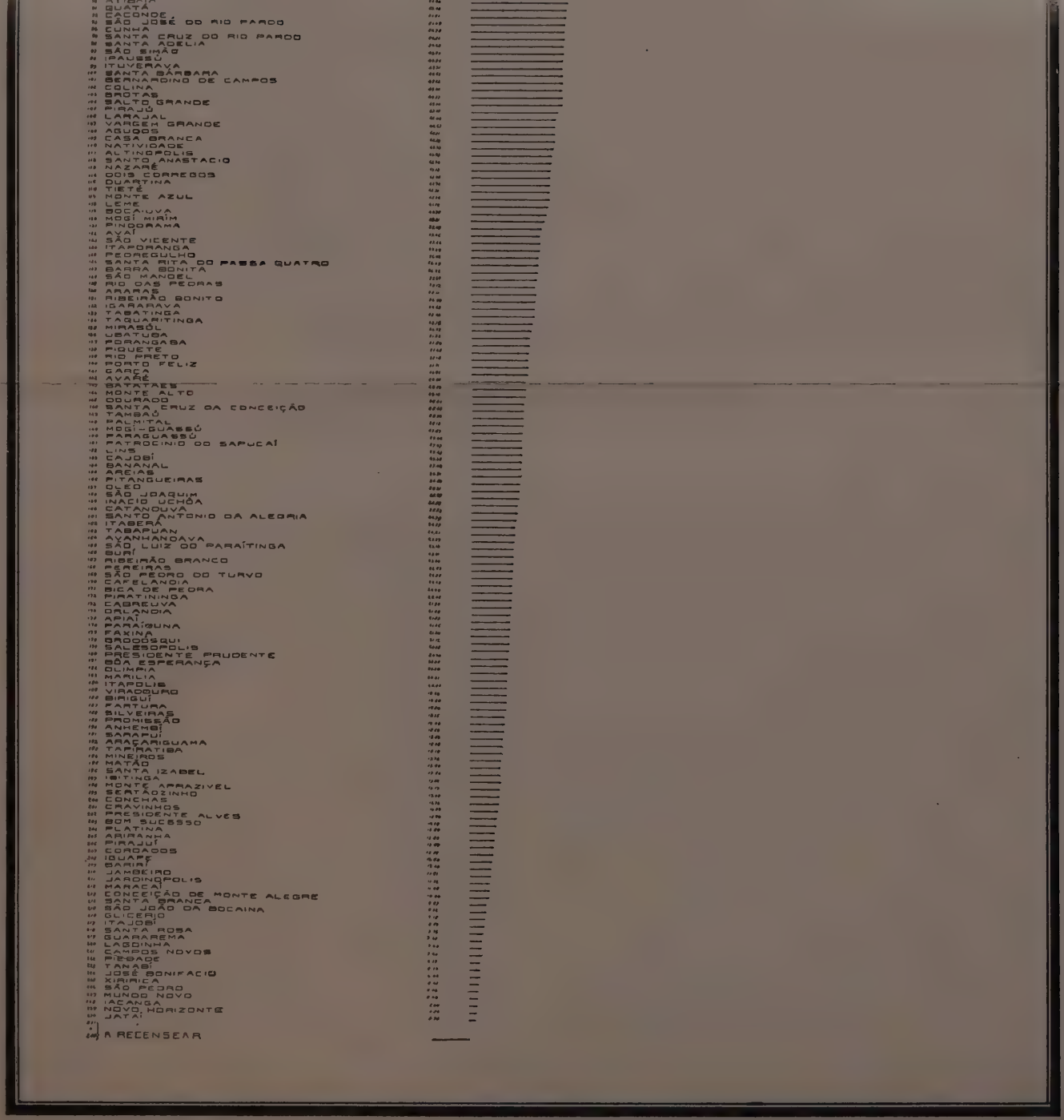
ESTADO DE S. PAULO

FÓCOS DE DIFUSÃO DE LEPRA

INSTITUTO DE HIGIENE

1932




QUATÁ
CACONDE
SÃO JOSÉ DO RIO PARDO
CUNHA
SANTA CRUZ DO RIO PARDO
SANTA ADÉLIA
SÃO SIMÃO
IPAUSSU
ITUVERAVA
SANTA BÁRBARA
BERNARDINO DE CAMPOS
COLINA
BROTAS
SALTO GRANDE
PIRAJÚ
LARANJAL
VARGEM GRANDE
AGUDOS
CASA BRANCA
NATIVIDADE
ALTINÓPOLIS
SANTO ANASTÁCIO
NAZARÉ
DOIS CÓRREGOS
DUARTINA
TIETÊ
MONTE AZUL
LEME
BOCAIUVA
MOGI MIRIM
PINDORAMA
AVAÍ
SÃO VICENTE
ITAPORANGA
PEDREGULHO
SANTA RITA DO PASSA QUATRO
BARRA BONITA
SÃO MANOEL
RIO DAS PEDRAS
AMARAL
RIBEIRÃO BONITO
IGARARAVA
TABATINGA
TAQUARITINGA
MIRASOL
LEBATUBA
PORANGABA
PIQUETE
RIO PRETO
PORTO FELIZ
GARÇA
AVARÉ
BATATAES
MONTE ALTO
DOURADO
SANTA CRUZ DA CONCEIÇÃO
TAMBAÚ
PALMITAL
MOGI-GUAÇÚ
PARAGUAÇSÚ
PATROCINIO DO SAPUCAÍ
LINS
CAJOBÍ
BANANAL
AREIAS
PITANGUEIRAS
OLEO
SÃO JOAQUIM
INACIO UCHOA
CATANDUVA
SANTO ANTONIO DA ALEGRIA
ITABERA
TABAPUAN
AVANHANDAVA
SÃO LUIZ DO PARAÍTINGA
BURÍ
RIBEIRÃO BRANCO
PEREIRAS
SÃO PEDRO DO TURVO
CAFELANDIA
BICA DE PEDRA
PIRATININGA
CABREUVA
ORLANDIA
APIAÍ
PARAIÚNA
FAXINA
BROTOSQUI
SALESOPOLIS
PRESIDENTE PRUDENTE
BÔA ESPERANÇA
OLIMPIA
MARILIA
ITAPOLIS
VIRADOURO
BIRIGUÍ
FARTURA
SILVEIRAS
PROMISSÃO
ANHEMBÍ
SARAPUÍ
ARAÇARIGUAMA
TAPIRATIBA
MINEIROS
MATÃO
SANTA IZABEL
IBITINGA
MONTE APRAZIVEL
SERTÃOZINHO
CONCHAS
CRAVINHOS
PRESIDENTE ALVES
BOM SUCESSO
PLATINA
ARIRANHA
PIRAJUÍ
CORDEIROS
IGUAPE
BARIRÍ
JAMBEIRO
JARDINÓPOLIS
MARACAÍ
CONCEIÇÃO DE MONTE ALEGRE
SANTA BRANCA
SÃO JOÃO DA BOCAINA
GLICERIO
ITAJOBÍ
SANTA ROSA
GUARAREMA
LAGOINHA
CAMPOS NOVOS
PIEDADE
TANABI
JOSÉ BONIFACIO
XIRIRICA
SÃO PEDRO
MUNDO NOVO
IACANGA
NOVO HORIZONTE
JATAÍ
A RECENSEAR

Municipios	Incidencia	Difusão	Natureza do solo
Araras	9,36	35,11	Misturado: argiloso e roxo
Baurú	161,83	75,85	Massapés e arenoso.
Avaí	14,98	37,46	Arenoso.
Avaré	67,46	29,85	Arenoso.
Bôa Esperança	6,82	20,48	Argilo-arenoso.
Cajobí	13,62	27,25	Terra misturada, na maior parte
Capão Bonito	5,13	55,13	Misturado: arenoso, vermelho, massapés.
Casa Branca	110,42	45,30	Arenoso.
Cravinhos	8,19	16,38	Roxo.
Cruzeiro	99,28	112,52	Misturado.
Dourado	14,32	28,64	Roxo, branco, arenoso.
Guararema	43,47	7,46	Em geral arenoso.
Ibitinga	8,76	17,52	Misturado: argilo-arenoso.
Iguape	2,52	12,64	Terras vermelhas, barrentas.
Itaporanga	12,43	37,29	Massapés.
Itararé	90,68	126,96	Misturado: arenoso, roxo.
Itatinga	113,15	73,22	Misturado.
Itú	35,46	66,19	Misturado: verm., branco, argil.
Jambeiro	23,63	11,81	Em geral arenoso.
Laranjal	15,34	46,04	Argiloso e misturado.
Marilia	70,74	20,21	Arenoso e argila branca.
Mococa	67,07	115,12	Massapés.
Monte-Mor	23,14	61,71	Barrento.
Oleo	13,10	26,21	Misturado: branco-arenoso.
Olimpia	11,04	20,24	Misturado: arenoso-massapés.
Paraguassú	55,32	27,66	Branco arenoso.
Piratininga	11,03	22,06	Misturado: massapés-arenoso.
Ribeira	14,85	74,27	Branco-argiloso.
Porto Feliz	13,33	31,11	Massapés, em geral.
Ribeirão Bonito	11,66	34,99	Misturado: terras roxas, brancas
Rio das Pedras	14,05	35,12	Argiloso.
Salesopolis	10,44	49,34	Misturado: aren., verm., branco.
Salto	80,36	166,91	Misturado: barrento.
Salto Grande	16,44	49,34	Roxas puras e misturadas.
Santa Barbara	16,34	49,63	Argiloso: barrento.
Sta. Sruz da Conceição	14,24	28,48	Misturado: arenoso, vermelho, roxo, massapés.
Sta. Cruz do R. Pardo	23,58	50,53	Idem.
S. Rita P. Quatro	12,36	36,46	Misturado: vermelho, roxo.
S. Ant.º da Alegria	12,39	24,79	Misturado: roxo, verm., arenoso.
S. Pedro do Turvo	11,27	22,55	Idem.
S. Sebastião	29,51	74,88	Argilo-arenoso.
S. Simão	24,98	49,96	Terras roxas e misturadas. Ha tambem arenosas.
Serra Negra	37,70	94,25	Massapés.
Vila Americana	23,85	95,40	Argilo-arenoso.
Vila Bela	32,02	74,72	Argilo-arenoso.

Si é incontestavel que a natureza do sólo é um dos fatores determinantes do gráu de humidade atmosférica e que esta influi na difusão da lepra, não é possivel num estudo feito em zona tão dilatada dizer o que corre por conta de: aglomeração humana, elemento imigratorio, intercorrencia de doenças ou estados anergicos, nomadismo de leprosos e condições do sólo, que tudo isso é elemento ponderavel na verificação epidemiologica da lepra.

O que não é possivel é considera-la fóra do ambiente cosmico.

Para mostrar a variabilidade da incidencia da lepra em diferentes cidades, agregamos o quadro 5 comparativo que, não obstante, a imperfeição das estatisticas dá uma idéa do que tenha sido o nomadismo dos leprosos, antes da éra profilatica, e como cidades houve, que regredindo em população, tiveram entretanto como cousa estavel ou progressiva o numero de leprosos.

Em resumo: Tendo existencia mais que secular no Estado de S. Paulo, a lepra vem sendo sucessivamente reanimada pelo elemento imigratorio e pelas varias epidemias que por aqui transitaram.

Assim, ganhando de proximo em proximo, cada vez maior terreno, extende-se ela por todo o Estado, em quasi toda a parte encontrando zona propicia á sua difusão.

Nas cidades mais antigas, pelo fáto da ancianidade da endemia, predomina em geral a fórma nervosa, mas em certos lugares, apesar de antigos fócos, a fórma cutanea prevalece, devido não tanto ao elemento estrangeiro como ás condições do sólo e do clima.

Todo o Estado é hoje campo semeado pela lepra, mesmo as regiões recem-povoadas da Noroeste, para onde se refugiam os rebelados da profilaxia, desgraçados demais para compreender que o Serviço Publico deseja a salvação deles.

Encarando-o no ponto de vista de — fócos de lepra — somos forçados a tomar preliminarmente em consideração especial: a Capital, Jundiaí, Campinas, Piracicaba, Descalvado, Pindamonhangaba, Franca e Santos.

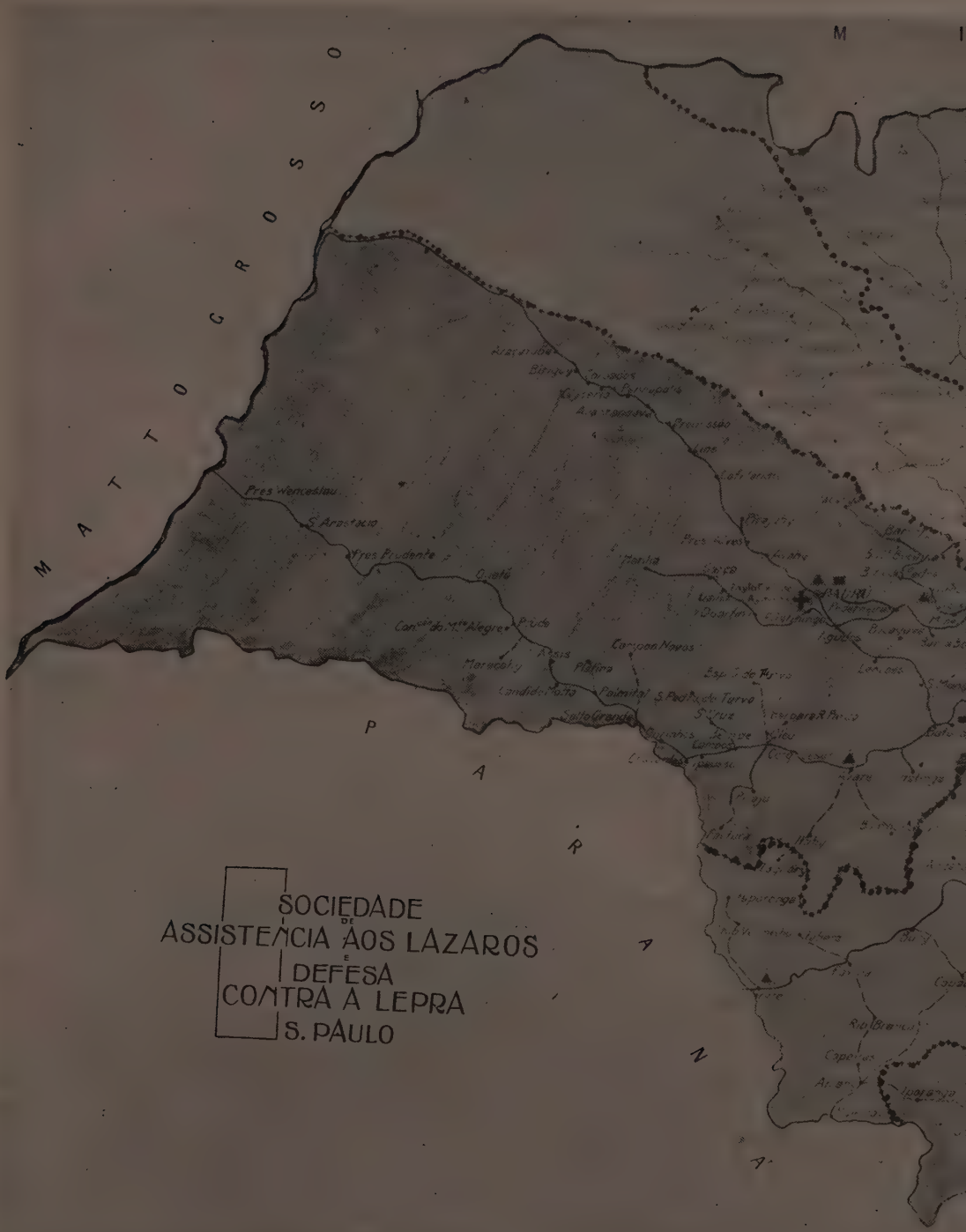
A percentagem de incidencia e difusão nesta ultima cidade não é tão alta, mas sendo consideravel a preponderancia da fórma cutanea sobre a nervosa, a eliminação de germens, ipso facto, é notavel, criando em torno de cada doente grande circulo de contaminados.

Note-se, de passagem, que todos esses grandes « fócos » assentam sobre terreno pouco arenoso e propicio a manter grau elevado de humidade do ar.

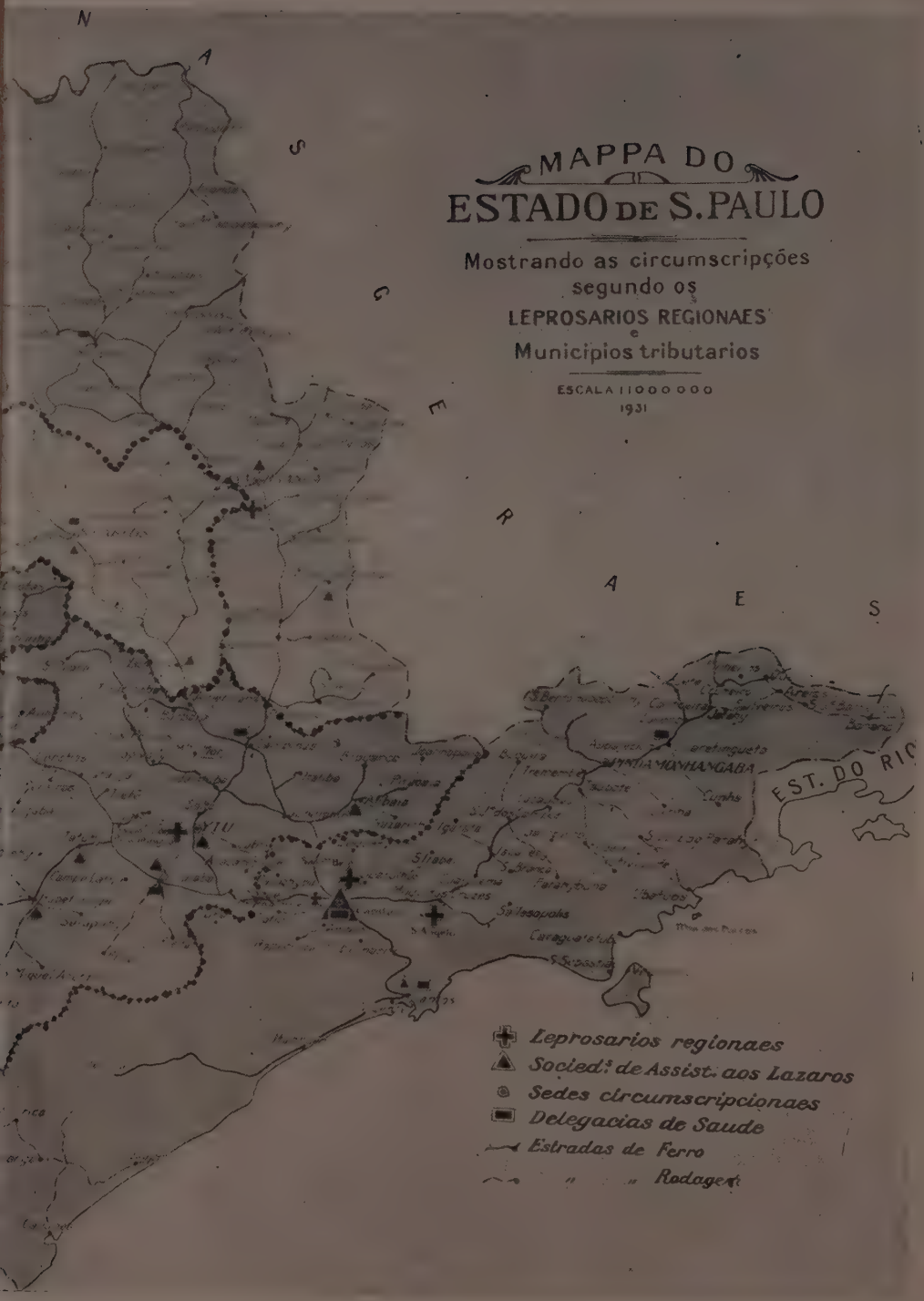
Quadro 5

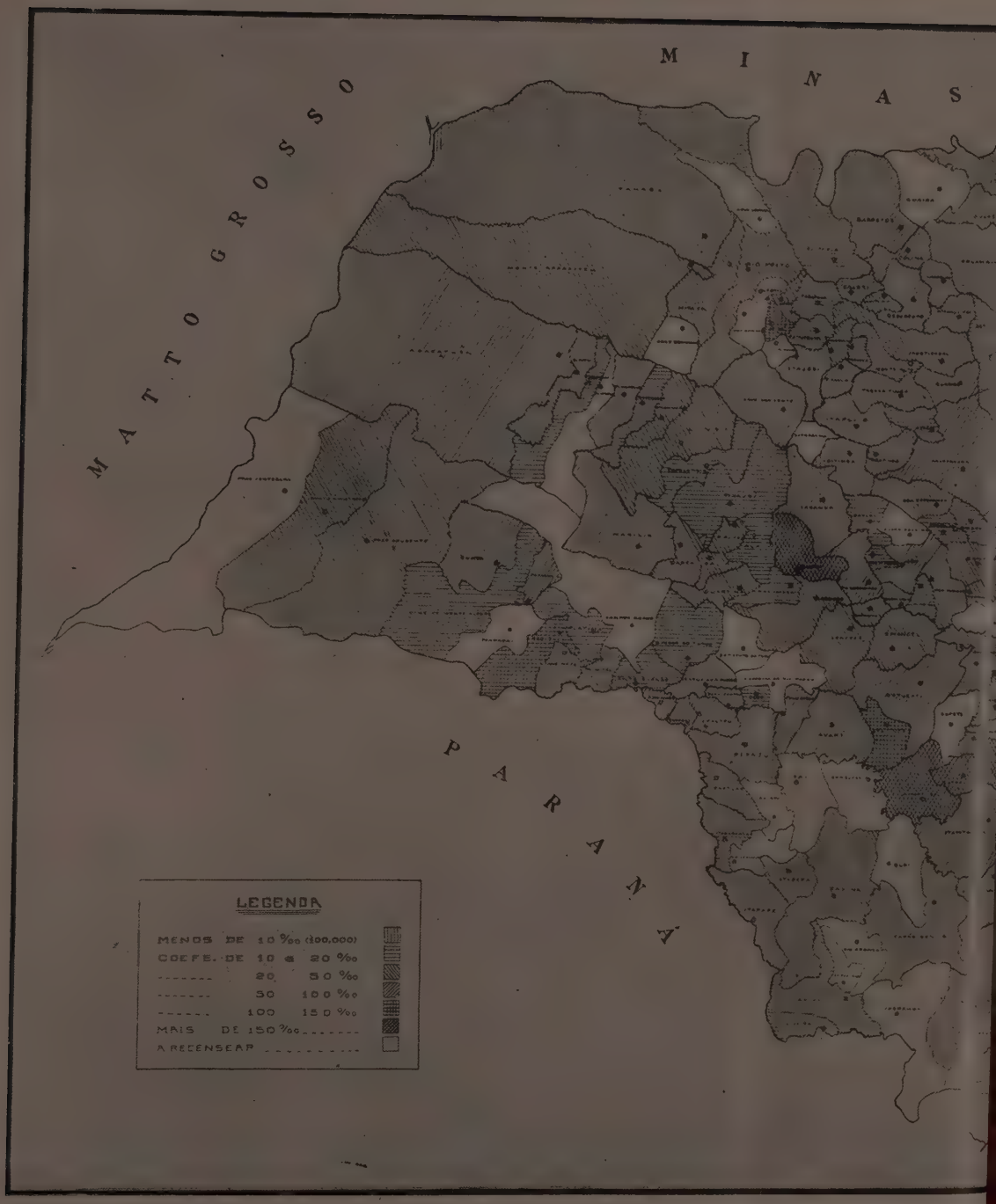
Quadro comparativo da incidencia da lepra em alguns municipios

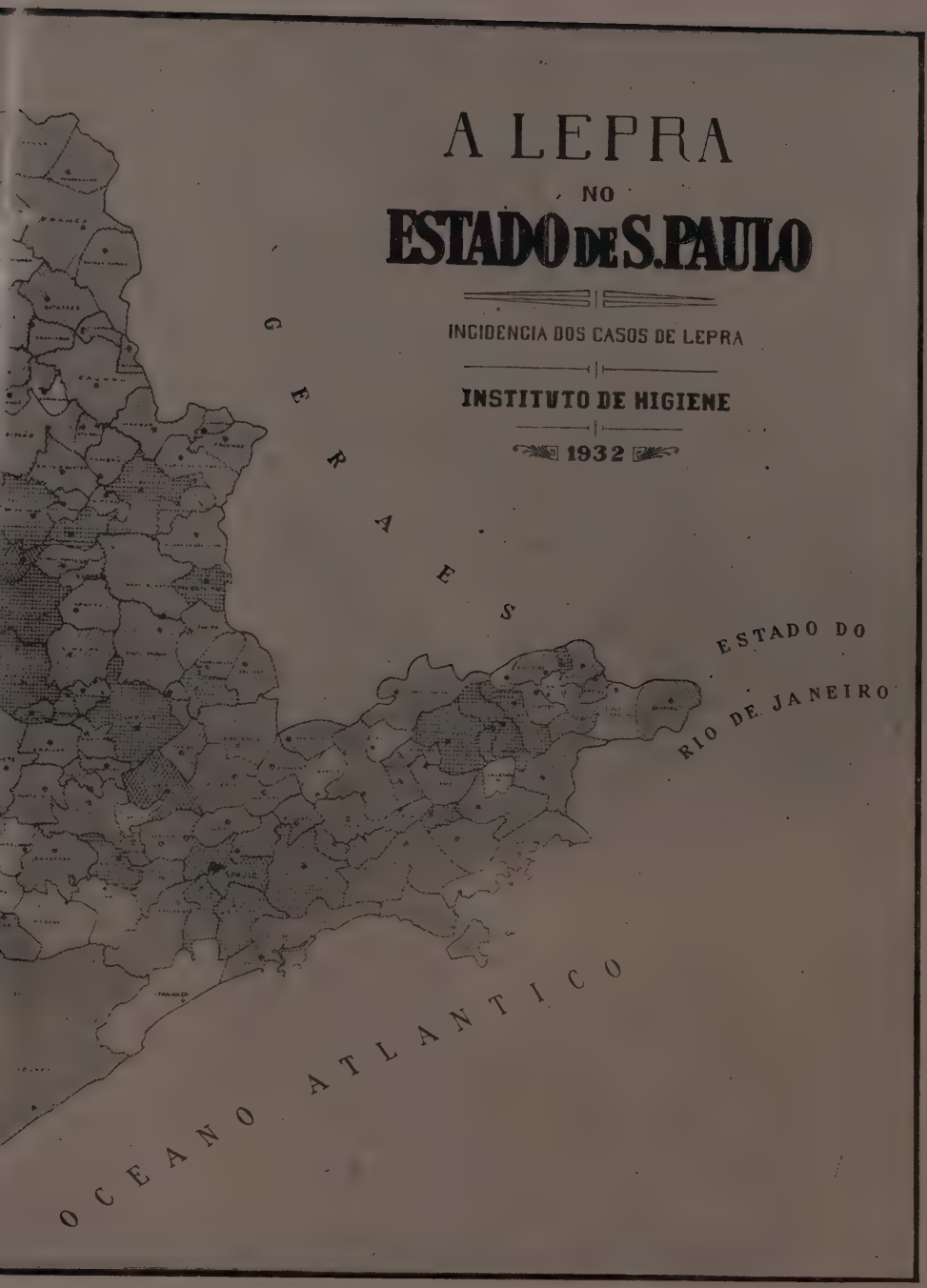
Cidades	1851			1916			1922			1932		
	Popul.	N. lep.	Coefic.	Popul.	N. lep.	Coefic.	Popul.	N. lep.	Coefic.	Popul.	N. lep.	Coefic.
Jacareí	70.774	20	28,26	20.142	—	—	18.208	11	60,41	23.738	13	54,76
Mogi Mirim	63.571	4	6,29	36.442	16	43,90	39.718	28	70,50	57.761	32	55,40
Itapetininga	62.566	30	47,95	—	37	135,08	27.814	27	100,69	35.081	33	94,07
Sorocaba	61.369	30	48,88	25.914	—	—	44.634	39	87,38	72.292	66	91,30
Guaratinguetá	59.479	60	100,87	51.655	4	7,74	49.704	35	70,42	39.817	43	107,99
Taubaté	55.782	17	30,47	37.741	13	34,44	45.727	21	45,92	51.255	36	70,24
Campinas	53.479	10	18,70	104.775	44	41,99	120.757	80	66,25	146.577	155	105,75
Capital	48.268	15	31,08	541.690	125	23,07	637.823	501	78,55	1.070.986	1.822	170,12
Franca	35.777	20	55,90	30.731	70	227,78	45.258	60	132,57	53.409	53	99,23
Santos	30.146	—	—	97.745	13	13,30	105.281	15	14,25	161.604	124	76,73
Mogi das Cruzes	—	70	—	21.459	6	27,96	30.030	39	129,87	48.376	58	119,92
Araraquara	—	60	—	41.652	40	96,03	54.545	21	38,50	75.499	43	56,95
Sta. Izabel	—	50	—	7.313	6	82,04	8.628	18	208,62	11.399	2	17,54
Casa Branca	—	42	—	20.245	34	167,94	19.893	11	55,29	35.319	39	110,42
Bragança	—	40	—	55.329	—	—	57.293	29	50,62	76.311	40	52,42
Piracicaba	—	40	—	56.033	24	42,93	70 363	81	115,12	81.839	108	131,97
Nazaré	—	32	—	8.426	7	83,08	12.015	12	99,86	16.208	8	49,36
Pindamonhangaba	—	30	—	27.631	35	126,67	26.828	45	167,73	32.140	41	127,57
S. Roque	—	30	—	14.155	—	—	18.026	10	55,47	26.169	28	107,00
S. L. Paraitinga	—	20	—	25.189	25	99,25	18.163	28	154,16	21.619	3	13,88
Tatuí	—	20	—	35.226	50	141,94	28.899	37	128,03	24.108	41	170,07
Porto Feliz	—	20	—	—	—	—	18.084	37	204,60	22.500	3	13,33
Batataís	—	20	—	—	—	—	22.786	7	30,72	30.475	11	36,09
Silveiras	—	58	—	—	—	—	7.685	5	65,06	10.332	2	19,36
S. J. Paraíba	—	16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pirapora	—	16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Taubaté	—	15	—	37.741	14	37,09	45.727	21	45,92	51.255	36	70,24
Itú	—	12	—	26.617	4	15,00	31.127	14	44,98	42.297	15	35,46
Faxina	—	12	—	15.361	12	78,12	22.532	26	115,39	18.829	4	21,24
Atibaia	—	10	—	14.307	10	69,89	25.660	38	148,09	39.918	16	40,08
Jundiaí	—	10	—	20.768	87	418,91	46.564	19	50,80	67.538	144	168,79
Cunha	—	6	—	—	—	—	30.438	23	75,56	26.584	14	50,75
Santo Amaro	—	6	—	—	—	—	14.715	10	67,96	26.863	32	119,12
Rio Claro	—	6	—	43.519	15	34,47	52.817	56	106,03	64.885	77	118,67
Capivarí	—	6	—	—	—	—	26.867	14	52,11	29.670	15	50,55
Queluz	—	4	—	10.982	1	9,10	6.843	3	43,84	8.784	5	56,92
Ubatuba	—	3	—	15.440	1	6,48	10.262	7	68,21	19.396	2	21,28
Parnaiba	—	2	—	9.742	3	30,79	8.213	5	60,88	12.578	4	31,80
Lorena	—	2	—	16.496	11	66,68	15.635	15	159,90	18.988	25	131,66
Itanhaen	—	1	—	—	—	—	4.323	—	—	7.651	—	—



SOCIEDADE
DE
ASSISTENCIA AOS LAZAROS
E
DEFESA
CONTRA A LEPRA
S. PAULO


MAPPA DO
ESTADO DE S. PAULO
Mostrando as circumscripções
segundo os
LEPROSARIOS REGIONAES
e
Municipios tributarios
ESCALA 1:1000000
1931
N
S
E
R
A
E
S
EST. DO RIO
YTU
Sorocaba
Sorocabana
Leprosarios regionaes
Sociedades de Assist. aos Lazaros
Sedes circumscripcionaes
Delegacias de Saude
Estradas de Ferro
" " Rodagem


MATTO GROSSO
MINAS
PARANA
LEGENDA
MENOS DE 10 ‰ (100,000)
COEFE. DE 10 a 20 ‰
20 50 ‰
50 100 ‰
100 150 ‰
MAIS DE 150 ‰
A RECENSEAR


A LEPRA
NO
ESTADO DE S. PAULO
INCIDENCIA DOS CASOS DE LEPRA
INSTITUTO DE HIGIENE
1932
GERAES
ESTADO DO
RIO DE JANEIRO
OCEANO ATLANTICO

Atualmente a situação da lepra no Estado de S. Paulo está bem modificada, em razão dos leprosarios já em funcionamento.

« Santo Angelo », com espaço para alguns milhares de leprosos, tendo já cerca de mil leitos, serve á 1.ª zona em que se divide o Estado; « Padre Bento », proximo da Capital, abriga 150 leprosos, e serve de entreposto para os doentes que, vindo á sede da Inspetoria, destinam-se aos outros leprosarios, e ao mesmo tempo aí permanecem aquelles que interessam, de qualquer modo aos tecnicos em suas pesquisas; « Pirapitinguí », entre Sorocaba e Itú, servindo á 2.ª zona e abrigando cerca de 900 doentes; leprosario de « Cocais », em Casa Branca; de « Aimorés » em Baurú.

No ponto de vista da natureza do sólo sobre os efeitos da luz solar, vamos encontrar neste 2 ultimos estabelecimentos apoio para a escolha de locais para leprosarios, porque, situados em zonas onde a difusão da lepra não corresponde á sua incidencia e onde o terreno é prevalentemente arenoso.

Com a construção de leprosarios vão gradativamente desaparecendo os asilos e hoje contam-se poucos desses miseraveis recintos sem higiene, nem função profilatica e de onde os leprosos partiam em busca de esmolas infetando as zonas em torno.

CONSIDERAÇÕES EM TORNO DA LEPRA.

Não pretendemos fazer aqui um estudo completo e pormenorizado da lepra á luz dos conhecimentos atuais, mas havendo lançado ha anos uma reação de desvio do complemento para seu diagnostico precóce, reunimos as conclusões dos trabalhos que este assunto provocou, aproveitando, para melhor compreensão dos fenomenos da infecção leprosa, a oportunidade de dizer alguma cousa sobre a sua etio-patogenia.

Mycobacterium leprae. — O agente causal da lepra — *M. leprae* — é um germem pouco patogenico, mesmo para o homem.

É o que se depreende da grande tolerancia dos tecidos ao seu parasitismo e das dificuldades que cercam o contagio, havendo mister, para se adquirir a lepra, no conceito da maioria dos autores, do contato intimo e prolongado com um individuo contaminante.

Pleiteia a favor deste postulado a verificação que a lepra é uma infecção domestica. Mas, não obstante o convivio representar uma das mais positivas fontes de contagio, parece que a contagiosidade da lepra não se realiza em todos os periodos da doença.

Casos ha tão infectantes que ninguem lhes resiste ao redor, na

orbita domestica; outros vivem na maior promiscuidade anos a fio, sem transmitir o mal de que são portadores.

Não basta, portanto, conviver com leproso para ficar leproso.

Outro fato, e esse mais interessante: assim como ha circunstancias que permitem a certos individuos, vivendo em redor de um fóco, adquirir a doença, outras ha que os isentam. São causas ainda muito ignoradas em seu determinismo, mas talvez relacionadas aos fenomenos de sensibilização; a razões cosmicas; condições especiais do terreno; ocurrencia, dentro de determinado periodo de tempo, de doenças anergicas; vida ciclica do micro-organismo.

A este ultimo respeito não é muito o que se sabe e esse pouco não conseguiu lograr a unanimidade dos autores.

Mesmo na lepra murina o assunto não tem sido suficientemente investigado.

J. Markianos demonstrou no bacilo de Stefanski uma fórma filtravel á qual os ratos novos são mais sensiveis do que os adultos, mas a dificuldade na obtenção de culturas fóra de qualquer duvida tem até aqui paralisado as pesquizas sobre a morfologia e biologia destes micro-organismos.

A verdade, porém, é que nos casos graves, altamente infectantes da lepra humana, o bacilo é longo e intensamente corado pelos corantes eletivos, observação que tambem tem feito J. Henderson, e que nos casos longamente tratados assume a fórma granular.

Quanto ás suas propriedades corantes, o *Mycobacterium* é um acido-resistente. Colore-se em vermelho pela velha tecnica de Ziehl-Neelsen, mas encontra-se no mesmo campo grande numero de germens contracorados pelo azul de metileno.

Temos observado que na pele que as vestes protegem dos raios solares é maior a proporção dos micro-organismos corados em azul, ou acido sensiveis, do que no mesmo doente, em zonas descobertas.

É possivel que a luz exerça alguma influencia sobre a realização dessa etapa na vida do *Mycobacterium*.

Contagio e infecção. — Onde tem sido possivel observar a historia da lepra, acompanha-se a passo e passo o evoluir do contagio, que se processa de individuo a individuo, a começar pelos que vivem debaixo do mesmo této.

Desdo o momento em que um leproso contaminante penetra numa região até aí indene de lepra, todos os habitantes estão sujeitos á infecção, uns mais do que outros, as crianças mais do que todos.

Porque não ha raças indenes. Ha simplesmente povos entre os

quais o mal grassa ou tem grassado de certo tempo e que por essa razão apresentam maior resistencia á invasão morbida, exibindo os doentes, de preferencia, fórmas arrastadiças, frustas ou nervosas, como se vê de nosso estudo endemiologico em grande numero de cidade antigas e que lograram certa importancia nos seculos passados.

Uma vez que resistencia e imunidade só se fazem com a presença do leproso, grande deve ser o numero de individuos que ao seu redor receberam a semente, mas em condições tais que não deu para gerar a doença.

Assim, a latencia em torno de um doente é sempre consideravel.

Vejamos o que se passa na lepra murina: nos esgotos de Paris Marchoux encontrou 0,60 % de ratos infectados, e discretamente 5 %.

E. L. Walker & Marion Sweeney estudando os ratos capturados em S. Francisco da California chegaram ainda a resultados mais interessantes: 41 % dos ratos examinados, *sem o menor sintoma*, albergavam bacilos acido-resistentes nos tecidos sub-cutaneos, glandulas ou baço.

Na lepra humana: Leboeuf, Sorel, Auché, Hernani Agricola e Serra encontraram na pele e ganglios linfáticos de pessôas aparentemente sãs, conviventes de leproso, o bacilo de Hansen.

Temos tido oportunidade de examinar 35 comunicantes, sem lesão clinica, em cujos ganglios eram presentes bacilos acido-resistentes.

Alguns já eliminavam, mesmo, germens pela mucosa nasal, tornando-se perigosos á coletividade.

Deve ser muito grande o numero desses « portadores » no meio endemico.

A reação de Bargehr, escarificando a pele dos pacientes através de uma gota de sua « lepromina », é um indice da copiosa absorpção de micro-organismos num ambiente de lepra.

Segundo este autor, nos individuos convivendo com leprosos a sua reação é positiva e esta positividade é função da presença do germem na intimidade dos tecidos.

A se verificarem todas as suas conclusões a prova de Bargehr seria excelente demonstração de alergia mas não sei se daria algum ensinamento sobre as garantias individuais e sociais deste estado vacilante de equilibrio entre o germem e o organismo parasitado.

Mas, quaisquer que sejam suas conclusões, um fato resulta: *é consideravel o numero de individuos que, vivendo em torno de um leproso contaminante, recebem o bacilo.*

Contagio direto e indireto. — Não entramos no merito de como se faz o contagio. Talvez seja pela trans-

missão direta de uma lesão aberta sobre uma solução de continuidade em individuo são: talvez seja por intermedio de hematofagos ou por outro processo.

Infecção e doença. — Infecção não é doença. É apenas um degrão que póde conduzir á doença. Significa a penetração de um microbio patogenico no organismo no qual encontra elementos para sua atividade metabolica.

Dessa penetração nem sempre resulta doença. Ás vezes nem mesmo fenomeno perceptivel pelo organismõ.

Entretanto, na intimidaade dos tecidos pode-se estar processando um fato que vai decidir da aptidão para a patogenicidade do germem — a sensibilização.

A sensibilização parece ser uma fáse determinada em grande numero de infecções, mas, passado certo tempo, conduz ás vezes á imunidade.

Boquet & Nègre, estudando a patogenicidade do *Cryptococcus farciminosus* aos equideos, verificaram que uma primeira inoculação de pús ou de cultura do fungo provoca um nodulo, que ao fim de certo tempo, cura sem difusão metastatica.

Inoculações sucessivas do mesmo material não sómente, provocam *in situ* um novo fóco, mas tambem acordam a latencia dos germens da primeira inoculação, dando lugar á generalização da infecção.

No curso da doença os animais são sensiveis até a germens mortos.

Mas, depois do 50.º dia, mais ou menos, após a primeira inoculação, uma segunda injeção não dará resultado algum, porque a hipersensibilidade se transformou em imunidade.

A transformação da hipersensibilidade em imunidade não tem em patologia a singeleza do que acabamos de vêr na epizootia cryptococica dos solipedes, e mesmo, o que se nota no processo de imunização para o preparo de sôros medicamentosos é a necessidade de dóses repetidas a curto intervalo, razão *sine qua non*, do seu alto valor em anti-corpos.

Doença longa e caprichosa, inaccessivel até agora á experimentação em laboratorio, á lepra é dificil traçar normas nesta questão de sensibilidade, mas a observação de certos fenomenos vem mostrar que ela tambem se governa pelas leis gerais que regem outros estados infecciosos.

É sabido que nas crianças, filhas de mãis leprosas, o *M. leprae* atravessa muita vez o filtro placentario e circula livremente no organismo fetal (Takekiche Sugai e Ichiji Mononobe, Eloi Pineda, Aniceto Montero, Godhue & Hasseltine, etc.).

Bargeher, estudando a disposição para adquirir a lepra, acha que

ela não é igual para todos, e que pode nascer de um *fator hereditario*.

Procurámos então indagar em que consistiria esse « fator hereditario » e buscando estatisticas, inquirimos onde se encontram mais leprosos, se naqueles em que o doente era o pai ou naqueles em que a mãi era a doente.

Kitasato encontrou para o primeiro 4,6 % e para o segundo 9,3 %; Yoshinobu Hayashi 1,2 % para 6 %; Duarte do Pateo & Souza Lima 15 % para 23,2 %; dos leprosos de Carville, 1 caso de pai leproso para 4 de mãe leprosa; em Hawaii pai leproso, 1, mãe leprosa, 3; H. P. Lie examinou 481 casais em que um ou ambos os conjuges eram leprosos. Em 230 destes o *pai* era leproso e de 769 filhos, 79, ou 10,7 % eram leprosos; em 223 casais era a *mulher* a leprosa e de seus 74 filhos, nada menos de 29, ou sejam 39,19 % eram leprosos.

É portanto mais pesado o contagio do fóco materno, do que do paterno, e a passagem bacilar através da placenta talvez não seja estranha a esse fenomeno.

Desde os primeiros dias a criança se faz « portadora » e desse fato derivam os sucessos dos dias subsequentes.

É possivel que esta « sensibilização *in utero* » seja uma das determinações do « terreno » — o fator hereditario — a que só falta o elemento desencadeante para realizar a doença em toda a sua sintomatologia.

O periodo que transcorre da penetração do germem ao apparecimento da doença é chamado de — incubação ou de latencia.

Rodriguez dá uma média de 2 anos para a fáse de latencia, mas os limites desse numero são muito largos, conhecendo-se casos de 10, 15 e mais anos.

A lepra é produto de tres fatores: o agente microbiano, o individuo parasitado e o meio externo.

O *M. leprae* é um germem atoxico, no sentido de não secretar exotoxina. A tolerancia dos tecidos pelo seu parasitismo é consideravel. No dizer de Wade, a irritação que ele determina é um pouco mais acentuada do que a de um corpo extranho. Em seções de nervos, em casos, muito incipientes, a unica perturbação que existe é um aumento do tecido conetivo, irregularmente disposto ao redor das fibras nervosas, com ausencia completa de celulas de infiltração. Os bacilos são encontrados no estrato endo-neural da bainha dos nervos e nos septos e margens dos feixes maiores.

Mas aqui se trata já de casos em que despontam sintomas pelos quais começamos a penetrar nas fronteiras da doença. Nos casos verda-

deiramente latentes a reação dos tecidos é quasi nula e o bacilo sobrevive anos a fio em silenciosa multiplicação.

A maioria dos autores considera hoje as glandulas linfáticas o reservatorio do *M. leprae*, no organismo, daí tornar-se a punção ganglionar um processo correntio de pesquiza.

O individuo parasitado. — Não existe imunidade *natural* á lepra. Apenas a adquirida.

Nos fócos antigos, em geral, os individuos oferecem muita resistentencia á lepra, e quando a contráem é sob fórmas atipicas e arrastadiças — frustas, tuberculoide, etc.

Mas tudo que mudar as condições do organismo trazendo abaixamento do nivel de resistencia, modifica tambem o aspéto das lesões, dando-lhes caracter grave. Assim o *deficit alimentar*.

É por isso que se diz que a lepra é doença da miseria.

Conta H. P. Lie que no seculo XVIII, com a prosperidade de todos, não se falou em lepra na Noruega, mas em principios do seculo XIX, após um periodo de guerra, a miseria bateu em quasi todos os lares e a endemia retornou com grande energia.

O *exgotamento*, *a fadiga*, *abalos morais* representam tambem altos fatores no declinio da resistencia.

Anergia. — É assim chamado o estado depressor, mercê do qual despontam infecções que vivem em latencia. Ha uma quéda na alergia.

Na lepra os estados e doenças anergicos exercem papel de grande relevo. Tais são: o parto, a menopausa, infecções, como o sarampo, a sifilis, impaludismo, gripe, febre tifoide, e até certos medicamentos, como o 914, o iodeto de potassio, etc.

Respeito a infecções, escreviamos (« O choque na lepra latente » — « An. Bras. de Dermat. e Sif. », junho de 1925): « de 1910 a 1913 o numero de casos novos de lepra que apareceram no ambulatorio de Pele e Sifilis da Santa Casa oscilou anualmente de 14 a 17; de 1914 a 1919, de 28 a 41; de 1920 a 1924, de 61 a 79.

Houve, portanto, duas elevações bruscas: uma em 1914 que continuou aumentando e a outra em 1920 e que se mantém até hoje ».

Resultaram da grande epidemia tifica de 1913 e da pandemia gripal de 1918.

Em Naurú, ilha do Pacifico Central, conta G. W. Bray, a lepra era desconhecida antes de 1911, quando foi introduzida por varios lavradores chinezes. De 1911 a 1920, sómente 4 casos foram notificados, mas em 1920 toda a região foi assolada pela gripe. Um quinto da população

morreu, e o restante adoeceu. No ano seguinte havia mais de 100 casos de lepra e 5 anos depois 365.

Caso tipico de latencia exteriorizada por um choque medicamentoso é o que descrevemos em « S. Paulo Medico » — *Lepra post-dermite salvarsanica*. Tratava-se de comunicante de leprosos, cujos exames clinico e bacteriologicos foram sempre negativos.

Por erro de diagnostico, em face de um eczema profissional, foi-lhe administrado o 914.

Sobreveiu grave intoxicação medicamentosa, e na convalescença desponta a lepra, que ele trazia a dormitar.

Outro caso, mais interessante no que se refere ao bacilo: Um menino de 18 mezes de idade, filho de pai leproso, apresentou 4 tuberculos cuja serosidade só revelava bacilos acido-sensiveis.

Fez-se ablação dos nodulos, mas sobrevindo o sarampo, reacendeu-se um dos fócos. Já então os bacilos eram acido-resistentes. Nova ablação, nova reincidencia. A neve carbonica conseguiu sua destruição e com ela a cura, que se mantém ha mais de 5 anos, sem que o paciente tomasse uma unica dóse de chalmugra.

Pouco se conhece á respeito das modificações fisico-quimicas da anergia, mas sabe-se, por exemplo, que durante e logo após o sarampo, as crianças que reagiam á tuberculina passam a ter reação negativa.

R. Debré observou que nos gripados desaparecia quasi sempre a reação alergica á vacina jeneriana. Constatou-se tambem, depois da gripe, diminuição das propriedades aglutinantes do sôro de individuos precedentemente vacinados contra a febre tifoide.

A quéda da colesterina sanguinea no curso e na convalescença das doenças infecciosas é outro fato já reconhecido, assim como após o parto.

Alimentação carente tráz, em certas condições, degeneração e atrofia dos elementos da cortex supra-renal, um dos orgãos onde se realiza a sintese da colesterina.

Nos estados infecciosos, durante os quais são queimadas as reservas de energia, ao entrar o paciente em convalescença, acha-se em situação policarente. E a experiencia já tem demonstrado que certas dietas não só favorecem o desenvolvimento de germens em latencia como tornam sucetiveis animais naturalmente refratarios.

Idade. — Quasi todos os autores assinalam que a lepra é uma doença da infancia, isto é, contrái-se na infancia e sua explosão se dará dos 10 aos 20 anos.

É rara no féto e no lactente, apesar da frequencia com que se

observam bacilos no cordão umbilical e na placenta, quando as mães são leprosas.

Respeito á idade, a expressão — lepra, doença da infancia, deve ser completada: lepra, doença da infancia, nos países de endemicidade.

Os que são nascidos em zonas de endemia, é geralmente nas primeiras idades que recebem a semente, mas os alienigenas em qualquer tempo estão sujeitos á lepra.

As causas que determinam a fragilidade da criança em face da infecção leprotica são muito obscuras.

Sabe-se que a integridade da pele depende de seu *aparelhamento como orgam de proteção*, concorrendo grandemente para isso o *trofismo do sistema nervoso* e a regularidade da *secreção sebacea*; que esta secreção é uma mistura de esteres de acidos graxos com alcooes monovalentes, entre os quais, lanolina e a que se juntam colesterina e lanocerina; que estas substancias são dificilmente agredidas pelas bacterias; e que *na pele da criança não ha producção de graxa, o que só aparece dos 8 aos 9 anos*.

Esta circunstancia desproteje o tegumento e talvez seja uma das causas porque a lepra é doença da infancia, do mesmo modo que certos dermatofitos, que se alastram epidemicamente entre as crianças e respeitam até certo ponto os adultos.

Mas não são essas apenas as causas favorecentes: o sarampo, a coqueluche, doenças proprias da infancia, a vacinação anti-variolica, tambem realizada nas primeiras idades, todas elas infecções fortemente anergisantes, sobrevindo num individuo com microbismo latente, provocarão a disseminação dos germens e o aparecimento de lesões clinicamente constataveis.

Sexo. — A lepra atinge mais ao homem do que á mulher. Em todo o mundo a proporção é geralmente de 2 a 3 homens para 1 mulher.

Parece estranha essa relativa imunidade, quando as mulheres, por seus habitos caseiros, estão mais em contato com leprosos do lar domestico.

« A imunidade, diz A. Zironi, faz-se antes pela repetição de pequenas dóses, a curtos intervalos. As dóses massiças hipersensibilizam ».

Jean Paraf, estudando na cobaia a ação de injeções repetidas, continuas, de uma parte, interrompidas, de outra parte, com as mesmas dóses de bacilos de Koch, utilizando como *test* a sobrevivencia mais ou menos prolongada desses animais, verificou que as cobaias inoculadas com

intervalo de 8 a 16 dias morreram antes das inoculadas diariamente, durante 15 dias.

E J. Henderson, alimentando ratos com tecidos de rato infectado de lepra murina, observou que os que só tiveram 3 refeições contraíram a lepra, ao passo que os que se sujeitaram a mais (até 9), foram negativos. Isto explica a maior resistencia da mulher, mais constante no contato de leprosos, e tambem a raridade da lepra conjugal, que nas melhores estatisticas figura com a insignificancia de 4 a 5 %.

Ainda em relação á lepra na mulher, temos observado que na maior parte dos casos ela *se instala de chofre, ao passo que no homem vai lentamente tomando o organismo.*

Em 100 leprosos, tirados de meu fichario, na ordem em que foram examinados, encontram-se 47 homens e 53 mulheres. Dentre os homens, 10 tiveram a lepra, ou melhor, tiveram a difusão da doença após um choque (infecções intercorrentes). Nos restantes, 37 houve a difusão lenta e progressiva do mal. Dentre as mulheres, 42 tiveram a explosão da doença após um choque (geralmente do parto). Nas restantes, 11, houve a lenta progressão do mal e eram quasi todas crianças ou trabalhadoras rurais.

Causas exteriores. — O *meio exterior* póde agir indirétamente na gênese da lepra, mas é como agente de disseminação que ele mais influi.

A *disseminação dos microbios no organismo* faz-se sob a ação do meio ambiente e seu ritmo acompanha a biologia do germem infectante e condições intrinsecas ao inidividuo.

Na lepra a disseminação se faz « por contiguidade », em progressão lenta, como « gota de oleo », no dizer de Marchoux; por « via linfatica », penetrando o microbio no sistema linfatico, graças á diapedése dos leucocitos, pelos quais são veículados; e por « via sanguinea », em que os microbios se espalham pela rêde capilar, arteriolas e arterias ou nas venulas e, como embolos bacilares, vão localizar-se em todo o organismo.

O *embolo bacilar* é, pois, o ponto inicial de um nodulo leproso.

Acredita J. Henderson que a intima estrutura dos pequenos vasos sanguineos exerça papel na formação nodular, como por exemplo, os capilares e venulas dos lóbos das orelhas e bochechas, que Wetzel e Zotterman mostraram ter maior diametro que em outras partes da superficie do corpo.

Henderson fez córtes em nodulos recentes e conseguiu observar o processo da embolização. Ha dilatação de um ou mais capilares em

cujas celulas endoteliais pódem ser vistos bacilos acido-resistentes; edêma de tecido conetivo circunjacente, com bacilos nos espaços linfáticos tambem dilatados e nos fagocitos mobilizados (ou histiócitos).

Se entrar agora em cêna um fenomeno vulgar na lepra, mas cuja essencia é ainda uma incognita — a febre leprosa — os nodulos mostram os seguintes aspetos: muitas celulas (histiócitos) que estavam repletas de bacilos, demolido o protoplasma por degeneração gordurosa, rompem, leucocitos polinucleares invadem o tecido. Neste periodo os bacilos podem ser encontrados em tais celulas.

A generalização das doenças infecciosas é principalmente obra da polinucleose. Veículando bacterias que nem sempre conseguem destruir, os polinucleares levam-nas a outras regiões e ampliam o ambito das infecções.

A febre leprosa é comparavel nos seus efeitos a certas ações traumaticas de natureza quimica, fisica ou mecanica.

Talvez o fato essencial seja o mesmo das determinações traumaticas, mas nos encontramos aqui num terreno movediço, onde só se podem plantar conjeturas.

Não é, porém, uma conjetura dizer que os raios solares agem sobre a lepra.

Este fato tem vivamente impressionado a quasi todos os leprologos. Raro é aquele que não tenha visto na luz solar um elemento preponderante da extensão do mal sobre a terra.

Além dos raios visiveis, o sol envia-nos radiações infra-vermelhas, que têm efeitos caloricos, e ultra-violetas, que têm ação quimica.

A luz solar, em seu percurso, até á terra vem sofrendo filtrações e « amputações », de modo que ao atravessar nossa atmosfera os raios U. V., por exemplo, ficam reduzidos a 2.900 angstrõms, que se distribuem desigualmente, de acôrdo com a *altitude*, a *estação* e a *hora*.

Os estudos sobre a luz ganharam importancia em patologia, quando se lhe reconheceu o papel anti-raquitico.

Os raios eficientes nessa condição começam em 313 ou 302 milimicrons.

Se passearmos o olhar pelo *mapa-mundi*, veremos este fato curioso: *a zona terrestre, onde a lepra é endemica, é a mesma onde não existe raquitismo, ou existindo, toma carater benigno.*

Quando se fala em luz solar, devemos compreender toda a gama de radiações, desde as de ondas longas — infra-vermelhas — ás de ondas curtas — ultra-violetas — e mesmo ás de radiações mais curtas, que por emquanto só têm interessado aos fisicos. Mas, tendo em vista o que

a observação e a experiencia já levaram a termo, nós tomamos aqui em maior consideração as radições mais vulnerantes — as U. V.

São as responsaveis pelo *eritêma solar*, e foi tambem observado que as zonas do corpo relativamente respeitadas pela lepra são as mesmas em que raramente se vê o eritêma solar, que mais se nos fixou no entendimento que a luz deveria influir de modo notavel na generalização da lepra.

Finsen foi o primeiro a fazer experiencias sobre os raios solares dissociados. Ele expôs um membro com partes cobertas e outras descobertas á ação radiante. Formou-se um eritêma uniforme, que diminuiu ao fim de duas horas. Depois de tres horas, voltou de novo o eritêma, aumentou, chegando ao maximo em 12 horas, e desappareceu no fim de 2 dias, mas este ultimo só se manifestou nos pontos descobertos. Este eritêma foi devido aos raios U. V.

A demora no aparecimento do eritêma, esta especie de latencia de 3 horas, querem alguns que seja devida á absorpção no sangue de produtos de tecidos traumatizados, mas quer-nos parecer que seja antes devida ao obstaculo trazido pela congestão da primeira hora, porque se sabe, que comprimindo uma zona qualquer, produzindo assim isquemia, obtem-se a ação mais rapida.

Leredde e Pautrier submeteram-se á ação dos raios U. V., e procederam a biopsias em horas determinadas, afim de estudar a estructura histologica das lesões (irradiação de 17' a 4 cm. do arco, funcionando sob 15 ampères): um quarto de hora depois — dilatação em alguns vasos; 24 horas depois — além de alterações importantes da epiderme e estrato granuloso, *edema, dilatação dos vasos, e espaços linfáticos perivasculares, infiltração celular moderada no derma*; 4 dias depois — além de grandes alterações epidermicas e dermicas, *os vasos são dilatados* e em certos lugares desaparecidos; 8 dias depois — os vasos são ainda dilatados, formando lagos sanguineos.

Do mesmo modo que impressionam as chamadas *zonas imunes* na lepra, respeitadas tambem pelos raios actinicos, nota-se, em contraposição, que ha zonas que têm preferencias pelas lesões leprosas, e são: *o rosto, dorso das mãos, antebraços e pernas* — partes geralmente expostas á luz.

A influencia da luz sobre certos estados já é um fato adquirido, mesmo os povos primitivos conheciam as lesões produzidas pela luz.

Jausion e seus colaboradores têm divulgado varios casos de eczema, principalmente eczemas microbianos, em que a luz solar desempenhou o papel de desencadeador.

Lortat-Jacob observou um caso de tuberculose ganglionar em que

banhos de luz tiveram efeito letal, pela generalização do processo, com febre e bacilemia.

Mc Carvill cita casos de lupo eritêmatoso agravados pela exposição á luz.

Publicamos ha pouco tempo a observação de 4 casos de lepra em que a exposição á luz natural generalizou as lesões, que eram limitadas. Um deles, um caso latente, após uma tarde de forte soalheira, quando se banhava num rio, voltou para a casa febril. Sobreveiu-lhe eritêma solar e aparecimento ulterior de maculas leprosas.

Outro, teve febre prolongada, que marcou o inicio da difusão de germens e a multiplicação de lesões por todo o corpo.

Durante esse periodo a punção do sangue venoso colhe bacilos com facilidade. Ha *bacilemia*, que se mantém mesmo depois do desaparecimento da febre.

Arrastados pela corrente sanguinea, os germens vão localizar-se na rêde capilar, de preferencia nas regiões onde disposições anatomicas especiais permitem estagnação.

A « embolização bacilar » obedece a este ritmo.

É tambem por este processo que os micro-organismos atingem á mucosa nasal e a outras vias de eliminação. A lesão da mucosa nasal *nunca é primitiva*. Sucede á septicemia, isto é, á bacilemia.

A este respeito fizemos experiencias em coelhos, inoculando o bacilo de Deycke na veia marginal e pesquizando o muco nasal. Os germens eliminavam-se por *poussées*, durando num dos animais 96 horas a eliminação.

Procurámos tambem vêr, no homem, as relações da bacilemia leprosa com o muco nasal e verificámos que toda vez que a punção venosa foi positiva, tambem o foi o muco nasal, sendo de notar que nem todos os casos eram avançados. Havia mesmo um C-1.

A passagem continúa de bacilos acaba por alterar os tecidos da mucosa. Ha infiltrações celulares, ulcerações, constituindo uma lesão permanente, com a respectiva eliminação de germens.

Ha muitos fatos obscuros na lepra a que a ação agravante da luz vem trazer seu contigente de esclarecimento. Assim, a maior incidencia entre os homens do que entre as mulheres.

Desde a infancia, o homem vive mais na rua, ao sól, do que em casa; os esportes, o trabalho são geralmente executados ao sól, a passo que a mulher, mais em contato com os fócos domesticos, não se expõe tanto á ação vulnerante das radiações.

São os choques infecciosos ou mais tarde o parto que vão romper as barreiras da latencia.

Daí mais vêzes a lepra irromper na mulher, de modo *crítico* e no homem, *lentamente*.

Levadas estas considerações a um plano superior, afim de estudar as razões por que a lepra se difunde em certas zonas da terra e em outras não, passámos uma revista em regiões que tiveram outr'ora, por importação, grande numero de leprosos e, sem maior esforço dos governos, o fantasma de sua progressão se tem gradualmente dissipado.

Minnesota, nos Estados Unidos, em 1894 tinha 120 leprosos e em 1924 só teve 3 doentes para enviar ao Leprosario Federal.

O Perú, na época colonial, foi um grande aglomerado de leprosos, com os trabalhadores que importava da Africa.

Desaparecidos pelo isolamento ou pelo termo da vida, hoje só se encontram leprosos no Departamento de Lorêto, na maior parte brasileiros, equatorianos, e colombianos, que se estabelecem nos vales dos rios.

Na Argelia a existencia da lepra é secular e os que a têm estudado *in loco* acham que é pouco contagiosa; que os casos novos são geralmente de estrangeiros que já a trouxeram de fóra.

No Nordeste brasileiro a lepra é rara. O Rio Grande do Norte, por exemplo, em 1929 tinha 100 leprosos, a maior parte dos quais, individuos que foram ao Pará e Amazonas em busca das perspectivas da borracha.

Hoje são conhecidos 180 (Souza Araujo). Uma vez que os leprosos nesse Estado estão isolados, é de crer que tal aumento em tão pouco tempo tenha como fator o mesmo que determinou a expansão da lepra — o retorno de emigrantes da Amazonia com a sobrecarga da infecção.

A Baía foi grande fóco de lepra ha pouco mais de um seculo, trazida na maior parte da Africa, com o elemento servil.

Hoje está quasi extinta. Em 1926, informa O. Torres que o seu numero não chegava a 100.

Souza Araujo (1933) dá mais ou menos a mesma cifra (*). Certamente a lepra terá progredido porque ela nunca deixa de progredir, sua marcha porém é lenta.

Os casos existentes são adquiridos nas cidades do litoral e nas margens do rio S. Francisco.

Sabe-se, desde os mestres escandinavos, que ha regiões onde a lepra se expande e outras em que ela tende a diminuir, quando não intervêm constantes lévas de leprosos, vindas de fóra.

L. Rogers estabeleceu que o *calor e a humidade* são os fatores

(*) Nota da Redação: A estimativa que se encontra no trabalho de Souza Araujo (Mem. Ins. Osw. Cruz, T. 27, Fasc. 3 p. 321, 1933) é de 400 leprosos.

endemiologicos da lepra. Mas ele mesmo cita varias regiões da India, onde a lepra é frequente e baixo o gráu de humidade.

Por outro lado, Londres, que constantemente recebe leprosos das colonias, não é « fóco de lepra » e é cidade extraordinariamente humida.

A humidade só, não desenvolve a lepra.

Em nosso estudo endemiologico da lepra no Estado de S. Paulo fizemos referencia ao « Alto da Serra », municipio de S. Bernardo, o lugar mais humido de S. Paulo e onde raramente faz sol, e que só tem um caso e esse mesmo duvidoso, de difusão de micro-organismos, sem o concurso de doença ou estado anergicos.

Entretanto não se póde negar a influencia da humidade na determinação de « clima de lepra ».

Assim pensando, fomos levados a inquirir da natureza do sólo nos diferentes municipios que se verificou serem « fócos de lepra ».

Como se sabe, o gráu de humidade atmosferica depende em grande parte da constituição do sólo; nos terrenos arenosos o ar é mais seco; nos terrenos argilosos ou muito ricos em humus, o ar é humido.

Mas não é unicamente a humidade que faz de um determinado clima um « clima de lepra ».

Ha outro fator — o sól — sem o qual não se completam as condições exteriores que coadjuvam na difusão dos micro-organismos. São as radiações luminosas.

Thedering, Pech, de Nobile, de Potter e van Haelt assinalam que ha antagonismo entre os raios infra-vermelhos e ultravioletas. Bénoit acha mesmo que os I. V. frenam o eritêma, isto é, não ha eritêma, quando estas radiações agem precedentemente.

Na natureza, a não ser por meios artificiais, não podemos evitar a ação coletiva dos raios solares. Temos que considera-los em conjunto.

Como já vimos, o eritêma I. V. é precoce e efemero. *Esta congestão cutanea vai frenar o efeito dos raios ultra-violetas, que geralmente entram em ação 2, 3 horas depois, porque o sangue é filtro para os raios de onda curta*, e como são essas as radiações mais traumatizantes, a ação precoce dos I. V. evita lesões graves sobre os tecidos.

Nas praias, ás margens dos rios, em lugares de intensa luminosidade, os raios solares atravessando a atmosféra, não chegam á terra intatos. Si o ozona nas camadas superiores e talvez outros elementos, reduzem os U. V. a 2.900 angstrõms, os raios I. V. tambem sofrem amputações. *O vapor d'agua é seu filtro.*

« O ar seco é diatermico para todos os raios, mas o vapor d'agua é quasi atermico para os I. V. e largamente diatermico para os outros raios », dizem Castellani e Chalmers.

Filtrados os I. V. não podendo agir precocemente sobre a pele nos lugares humidos, os U. V. agem quasi isoladamente, sem antagonismos, e suas lesões são mais intensas. Nos planaltos, onde geralmente o ar é seco, eles agem e contrabalançam a ação vulnerante dos U. V., concorrendo para o efeito saudavel do clima de altitude.

Eis a razão, a nosso ver, do aforismo de Rogers: clima quente e humido, clima de lepra.

Quanto ao *modus faciendi* da luz e outros agentes na disseminação dos germens da lepra . . .

A pele reage de uma só maneira aos traumatismos mecanicos, fisicos e quimicos.

Qualquer que seja o estimulo haverá nos casos normais 3 respostas: *vaso dilatação local, eritêma difuso, e edêma.*

É a triplice resposta de Lewis.

Lewis pensa que essa maneira de reagir deve-se a que os tecidos libertam no nivel da pele uma substancia com as caracteristicas funcionais da *histamina*, isto é, que produz quéda da pressão arterial por dilatação capilar e contrái o útero da cobaia.

Recentemente Harrys preparou extratos alcoolicos de pele humana e observou que, injetados, produzem eritêma e edêma. De suas pesquizas deduz-se que os extratos alcoolicos de pele humana contêm histamina. Sua quantidade, calculada em 10 miligramas por quilo de tecido, é variavel segundo a região do corpo.

A histamina é encontrada em todos os tecidos do organismo e nos corpos enzimaticos, mas sua principal fonte de produção é a histidina e todas as proteinas.

Expondo uma solução de histidina — HCl, a 1 % — á radiação ultra violeta, F. Ellinger obteve uma substancia que age como a histamina.

Os limites do pH pouco influem na transformação, mas com excesso de acidez não ocorre.

É importante o tempo da exposição luminosa, assim como o comprimento da onda.

Agentes fotocaliticos não pareceram interferir.

Partindo dessas observações, Ellinger dá a seguinte concepção do eritêma solar: no estrato superior da epiderme, talvez nas celulas corneas, a histidina transforma-se em histamina. Esta substancia tem difusão muito lenta, causa primeiro rubor e como age sobre os vasos, facilita a transudação de leucocitos.

Uma vez absorvida, a histamina age aumentando o tonus arterial e diminuindo o tonus capilar, donde resulta hipotensão, com estagnação do sangue na rêde capilar.

É condição otima, no dizer de Kitasato, para a diapedése, meio pelo qual os germens podem ser veículados através das paredes vasculares para se difundirem na trama dos tecidos circunjacentes.

Talvez seja ainda a histamina, que se fórma no tubo gastro-intestinal com os amino-acidos sob a influencia das bacterias putrefacientes, a responsavel pelos acidentes que todos os leprologos observam nos doentes, quando entram em cena certas dietas.

É assunto que pouco tem merecido dos especialistas e que a nosso ver oferece dilatados horizontes a quem dispuzér de leprosario onde seja possivel a execução de regimen seguro.

Dámos abaixo o teôr de histidina das proteinas mais comuns:

Quadro 6

Proteina	Fonte	o/o Histidina
Esturina	Peixe	12,00 %
Hemoglobina	Sangue	10,93 %
Sintonina	Carne	2,66 %
Albumina	Ovos	2,50 %
Caseinogeno	Leite	2,60 %
Legumina	Favas Verdes	2,50 %
Faseolina	Feijão	2,60 %
Edestina	Canhamo	2,19 %
Vignina	———	3,08 %
Gliadina	Trigo	1,70 %
Peptona	Todas as Proteinas	1,12 %
Amandina	Amendoa	1,53 %
Zeina	Milho	0,81 %
Protamina	Centeio	0,39 %
Gelatina	Tendões	0,40 %

Vem á pêlo relembrar a concepção de Hutchinson na etiologia da lepra.

O velho clinico inglês incriminava a carne de peixe como a causadora da lepra.

Contando apenas com os seus sentidos, muito rudimentares para a apropriação do universo, os medicos antigos tinham a observação mais aguda do que os modernos, que descançam no concurso dos laboratorios.

A condenação da carne do peixe encontra nos estudos sobre o seu teôr em histidina um apoio que não deve ser desprezado.

A carne de porco, que desde tempos imemoriais vem recebendo anátema de hebreus, arabes, fenicios, egipcios, etc., e que entre nós

foi arvorada por José Lourenço de Magalhães em alimento leprogenico, talvez encerre tambem alto valor histidinico.

A questão alimentar na lepra, encarada sob esse prisma, é assunto interessantissimo.

E. von Bassewitz levantou-a em 1929, mas os resultados praticos só poderão ser colhidos pela simbiose de um clinico com um quimico.

Tratando da luz e sua influencia sobre o homem, não é possivel deixar em silencio um capitulo, que mais bem estudado, dará certamente os mais brilhantes resultados no conhecimento de muitos aspétos da patologia — a fotosensibilização.

Jausion, estudando os eczemas solares, chega á conclusão que, para se dar a sensibilização á luz, são necessarios: 1.º) — antigenos endógenos ou exógenos; 2.º) — substancias fotodinamicas tambem endógenas ou exógenas.

O mais conhecido agente fotodinamico endógeno é a *hematoporfirina*, produto da hemolise, e que pode ser provocada no organismo pela ingestão do sulfonal, ou digestão triptica do sangue.

Certas proteinas ricas em tirosina ou fenilalamina podem algumas vezes produzir « sensibilização » nas pessôas que as ingeriram.

O grão amarelo (milho), o trigo mourisco, a clara do ovo são tambem agentes de « sensibilização ».

Entre as substancias que se administram por via parenteral ha muitas que são fotosensibilizadoras: são em geral os corpos fluorescentes.

Voltando aos trabalhos de Jausion, vemos que ele conseguiu reproduzir o tipico eczema solar, reunindo os tres elementos: hematoporfirina (administrando sulfonal ao paciente), um antigeno irritante e irradiação ultra-violeta.

Termina informando que os fotocatalizadores endógenos — hematoporfirina (pigmento sanguineo modificado pela estáse nos acrocianoticos) prestam-se mais que todos os outros á preparação do terreno.

Na lepra ha quasi sempre estáse venosa, os membros e o rosto são geralmente arroxeados — ha a reparação ideal para os efeitos da ação luminosa.

DESVIO DO COMPLEMENTO NA LEPRA

Diagnostico da lepra. — Si é facil reconhecer a lepra franca, muito difícil é diagnostica-la no estado de latencia ou no periodo incipiente: o bacilo dormita no organismo e o organismo não reage; reações alergicas denunciam-na e não temos elementos para

decidir si o paciente está na fase da sensibilização ou descamba para a da imunidade.

Por outro lado, os sintomas clinicos do periodo incipiente são tão vagos e sem caráter que entram em grande numero de estados infecciosos, qualquer que seja o micro-organismo.

Assim, quando um individuo alvo de suspeitas e mais seu medico assistente, pedem, exigem do especialista uma atitude definida para orientação terapeutica, este não tem elementos nos quais possa descançar o espirito indeciso.

Aqui, são formigamentos de certas zonas; dôr excessiva á menor pancada, em desproporção com o choque; dôr espontanea num nèrvo; insensibilidade limitada; sudorése excessiva em determinadas regiões; ausencia de suór; quéda local de pêlos; opacidade em pequenas zonas do tegumento; maculas palidas ou roseas, afetando o aspéto de tantissimas dermatoses; hiperestesia, hipoestesia; dissociação da sensibilidade; e muitas vezes, como se vê na lepra latente, não ha exteriorização nenhuma.

Si o medico avisado, diagnosticando de acôrdo com a nosologia local, pode vislumbrar a infecção, que apenas desponta, outros, a maior parte, não tendo da dermatologia os conhecimentos precisos para discutir fenomenos cutaneos, vivem a perder tempo com hipotetico acido urico, urticarias, eritêmas de causas não especificadas, ou esbarram nos reumatismos, na sifilis. . .

Sifilis. — A sifilis quasi sempre intercepta o caminho ao diagnostico, e mais facilmente quando o paciente se premuniu de um Wassermann, que é quasi tão positivo na lepra cutanea quanto na sifilis.

Em condições tais, dificilmente o clinico vacila: conduz o tratamento pela porta que se lhe parece escancarada, sem mais preocupações. E se porventura, alguma duvida lhe pairasse no espirito, a medicina sentimental acabaria por vence-lo — é mais *humano* propender para a sifilis do que para a lepra.

Mas não fica aí a cumplicidade do laboratorio no erro de diagnostico.

Quando o clinico envia o paciente a um exame do muco nasal, ou de lesão cutanea, transfere geralmente ao analista a responsabilidade da ultima palavra. Si a pesquiza foi positiva, ainda bem; se negativa, esvai-se a suspeita.

Mas o exame de muco nasal é excepcionalmente positivo no pe-

riodo incipiente da lepra; seu valor afirma-se não tanto no diagnostico, sob o prisma individual, mas no ponto de vista da higiene.

A pesquiza das lesões cutaneas não oferece tambem as garantias de uma prova decisiva. Na lepra tuberculoide os bacilos raramente são encontrados. O mesmo se dá nos surtos eritematosos da lepra latente.

As propriedades tintoriais do micro-organismo constituem outra encruzilhada que vem dispersar a via do diagnostico. Nem sempre ele resiste á descoloração pelo alcool ou pelos acidos. É até muito comum vê-lo como um difterioide, contra-corado em azul, nos sucos ganglionares, em lesões cutaneas e mesmo no muco nasal. Outras vezes encontra-se reduzido a granulações coradas em vermelho ou em azul.

Não cheguemos, porém, ao exagero de capitular de bacilo de Hansen todo o micro-organismo encontrado em lesões cutaneas semelhantes ás leprosas.

No eritêma polimorfo, sindromo que tambem se apresenta na lepra, não é raro colher-se das lesões um bacilo corado em azul pelo Ziehl-Neelsen, bacilo bem maior e mais espesso do que o de Hansen, e com o qual não é possivel confusão.

Sifilis + Lepra. — Vimos que a confusão entre sifilis e lepra é fato corrente; que a reação de Wassermann, longe de atenua-la, concorre ainda mais para desviar o diagnostico; de modo que o problema só poderá ser resolvido por uma reação, que positiva numa, não o seja na outra.

E quando ha concomitancia das duas infecções?

Todos os leprologos preocupados com a terapeutica do mal de Hansen, afirmam que a toxicidade do respectivo bacilo é de tal fórma branda que, posto muitas vezes o doente em melhores condições de higiene, consegue o organismo por si desembaraçar-se do seu parasitismo.

D'aí empreender-se antes o tratamento da ancilostomose, malaria, sifilis e outras causas debilitantes, para depois iniciar, em melhores condições, a administração dos derivados do oleo de chalmugra.

Mas de que modo, num individuo coberto de certos eritêmas, dissociar os que possam correr por conta da sifilis dos que dependem do bacilo de Hansen?

Como descobrir a sifilis latente num individuo presa das algias da lepra ou com os ganglios entumecidos?

Os comemorativos? Sabemos o que eles valem na gente do povo, onde aliás, se recrutam 90 % dos leprosos.

Só o laboratorio tem a palavra.

Mas a reação original de Wassermann é quasi tão positiva na lepra, como na sifilis.

A modificação de Kolmer, dizem-no Pineda & Roxas-Pineda, é negativa na lepra.

Kolmer e Denney obtiveram uniformemente resultados negativos em casos não sifiliticos, ao passo que com a tecnica antiga havia 7 % de casos positivos.

O Sachs-Giorgi (Arêa Leão) dá em média, em todas as fórmas de lepra, 36 % de positividade global.

A reação de Meinicke, segundo a experiencia de Maya Faillace, dá 85,72 % de negatividade na lepra pura.

Quanto ao metodo de Kahn, Yagle & Kolmer em 28 casos de lepra obtiveram 23 reações negativas; dos restantes, 2 eram suspeitos de sifilis e a reação manifestou-se positiva no minimo; os outros tinham as duas doenças e reagiram fortemente.

M. V. Arguelles e Pablo Morales Otero verificaram tambem a pouca sensibilidade do Kahn na lepra pura.

G. Fleuri da Silveira e J. M. Gomes, num total de 499 sôros de leprosos, não complicados de sifilis ou de framboesia, tiveram apenas 75 reações fracas, ao passo que o Wassermann foi positivo em 204.

Assim, verificado pelo laboratorio que ha processos capazes de diagnosticar a sifilis nos leprosos, cabe aos clinicos e analistas que exercem a profissão onde a lepra é endemica, recorrer ás provas que não venham semear confusão.

Pelas conclusões de Kolmer e Denney e pelo que a nossa experiencia já nos ensinou, só temos motivos para aconselhar a prova de Kahn, como tambem á de Meinicke.

É sabido de todos que no estado febril, qualquer que seja a causa, o *Wassermann é sempre positivo*. A lepra acompanha-se de acessos febris, durante os quais surgem manifestações cutaneas assumindo ás vezes o tipo clinico das lesões sifiliticas. Se o sangue é retirado nestes momentos para o exame, dá sempre falsa reação positiva, que não só perturba o diagnostico, como prejudica o tratamento.

Com o Kahn e provavelmente com o Meinicke, não se dá o mesmo. Qualquer que seja o estado do doente, a prova será negativa, quando o caso se não complica de sifilis.

O laboratorio no diagnostico da lepra. — Ao mesmo tempo que se realizavam estes estudos de diferenciação entre as duas grandes entidades, muitos pesquizadores

procuravam uma próva que servisse, não só para auxiliar o diagnostico precoce, como denunciar o estado infeccioso.

Desde alguns anos vem H. W. Wade, patologista chefe de Culion Leper Asylum, insistindo na escassez de nossos conhecimentos sobre imunologia na lepra, salientando a necessidade de um meio de diagnostico para os primeiros estados da doença e mesmo determinar a sua latencia.

Mauro Guillen, diretor do Leprosario de Fontilles, na Hespanha, preocupou-se tambem com a descoberta de um processo de laboratorio capaz de realizar o diagnostico precoce, base unica da profilaxia. Fez ensaios da albumino-reação do muco nasal, calcados sobre a albumino-reação dos escarros tuberculosos.

Obteve resultado positivo em 97 % de leprosos, mas nada diz do seu valor no periodo inicial da lepra.

Atualmente, no estabelecimento que ele dirigia, estão empreendendo estudo sobre o « desvio do complemento » com varios antigenos (extrato de figado sifilitico, extrato de figado leproso e suco de leproma).

A formol-coagulação de Gatés e Papacostas e a acido-precipitação de Bruck equivalem-se nos resultados.

Wade procurou melhorar a próva de Bruck, que, como se sabe, consiste na precipitação excessiva da globulina do sangue, em varias diluições, pelo acido nitrico. Todos os casos foram positivos, mas em vista de apenas 3 das testemunhas normais darem reação negativa, o metodo não tem valor diagnostico.

Muito grande é o numero de reações serologicas experimentadas na lepra, afim de obter o diagnostico precoce.

Algumas só foram realizadas em leprosarios, onde raramente se encontram doentes no estado inicial, mas geralmente em estado avançado.

Nestes casos estão as pesquizas de J. Taylor & R. H. Malone, que empregaram como antigeno o bacilo da tuberculose, desengordurado pelo processo de Dreyer.

Outras, realizadas no ambiente externo, onde é possivel a observação de casos suspeitos e latentes, mostraram tantas co-fixações, que inutilizam o valor das reações.

Uma das provas que lograram muita popularidade foi a de Rubino, que tem como base a sedimentação rapida dos globulos vermelhos de carneiro, formolados, quando postos em contato com o sôro leproso.

Marchoux e Caro modificaram a tecnica de Rubino, alcançando resultados positivos em todos os casos de lepra e negativos em todas as testemunhas, exceto num filarioso, que eles supõem não ser isento de lepra.

O processo inicial do autor deu-lhe 78 % de resultados positivos na lepra.

M. Peltier repetiu em individuos vindos das Colonias a próva de Rubino, modificada por Marchoux e Caro, obtendo:

Tecnica de Rubino (leprosos)	22,22 %
„ „ „ (não leprosos)	0,00 %
„ „ Marchoux (leprosos)	33,33 %
„ „ „ (não leprosos)	17,33 %

Rubino propoz mais tarde nova tecnica empregando dóses decrescentes do sôro a examinar e o contrôle de 3 tubos testemunhas com globulos de carneiro não formolados.

G. Fleuri da Silveira e Mario Mesquita, do Instituto de Higiene de S. Paulo, em 113 leprosos, 38 doentes de varias molestias e 7 individuos normais, obtiveram reação positiva na:

Lepra cutanea	80,8 %
Lepra nervosa	44,0 %
Lepra mista	75,3 %
A positividade global foi de	68,0 %

Em todas as testemunhas a reação foi negativa.

A reação é absolutamente especifica, sendo baixa, entretanto, a percentagem da positividade.

Maya Faillace, do Instituto de Higiene de Porto Alegre, em 73 leprosos, C-1 e N-1 a C-3 e N-3, obteve 29 casos positivos.

Se a reação é rigorosamente especifica tem contra si a desvantagem da pouca sensibilidade.

Nossa reação. — Desde fins de 1926 começámos a experimentar nova reação serologica para o diagnostico da lepra.

Tinhamos em mira 2 objetivos: separá-la da sifilis e reforçar os pequenos sinais de suspeita.

Só, ou em colaboração, temos apresentado a esse respeito 7 comunicações e é azado o momento de dar um balanço, tanto mais razoavel, quanto já mereceu estudos de varios pesquizadores daqui e de fóra.

Antigeno. — As reações serologicas mostram que existem estreitas relações biologicas entre os diversos bacilos acido-resistentes, assim escolhemos para objeto de pesquizas o *Streptothrix leproides* de Deycke, germem cultivado por Deycke, partindo de lepromas.

Não ha prôvas de que seja realmente a cultura do bacilo de Hansen, mas em vista de sua proveniencia, morfologia, atoxicidade e facilidade de manuseio, elegemo-lo para nossos ensaios.

Desenvolve-se bem em quasi todos os meios de laboratorio e com exuberancia no caldo glicerinado.

Preparo do antigeno. — Cultiva-se o *Streptothrix* em caldo glicerinado a 6 % em balões com capacidade de 500 a 1000 cc. na estufa a 37°.

A cultura tem o aspeto de um véu amarelo, seco, enrugado, quebradiço e no fim de 20 dias cobre toda a superficie do meio.

É o momento de preparar o antigeno.

Durante o tempo em que a cultura se desenvolve, não se deve agitar o balão, porque os germens caídos no fundo não se prestam mais ao processo de desengorduramento e vão perturbar a especificidade da reação.

Desengorduramento dos germens. — Ha varios metodos de remoção da capa céreo-gordurosa dos bacilos. O que seguimos foi o de Mc. Junkin, cujos agentes são — oleo de oliva e acetona.

Toma-se o balão de cultura e pipeta-se o meio, deixando apenas cerca de 10 cc. de caldo. Deitam-se 100 cc. de acetona, que fica em contato com a cultura mais ou menos 1 minuto. Pipeta-se tambem a acetona, que oferece, então, côr leitosa, repetindo-se a mesma quantidade, que se deixa intervir 2 minutos.

A acetona deve ser recentemente aberta.

Retira-se em seguida a acetona e deitam-se 10 a 20 cc. de oleo de oliva esterilizado, préviamente agitado com agua esteril, na proporção de 1 gota para 10 cc. de oleo.

Leva-se depois o material á estufa, onde fica 24 horas.

Filtra-se, então, em papel, lavando-se cuidadosamente com acetona.

Neste momento o exame bacteriologico pelo Ziehl-Neelsen ainda revela muitos bacilos acido-resistentes.

Transporta-se o material no proprio papel de filtro para uma placa de Petri e coloca-se em cima da estufa sobre uma folha de papel de filtro. Continua-se a deitar acetona, tomando o cuidado de colocar pequenos pedaços de filtro, que por capilaridade, drenam a gordura para a folha sobre que repousa a placa.

Um ou dois dias depois estão os bacilos desengordurados.

O desengorduramento é a fase crucial do processo, e deve ser levado ao ponto de se não permitir mais de 6 a 10 bacilos acido-resistentes por campo microscopico afim de evitar co-fixações que façam caír em descredito reação de tanta sensibilidade.

Tritura-se depois o material num gral. Obtem-se um pó fino, esbranquiçado, que deve ser conservado em frasco esteril.

Tecnica da reação. — Para fins antigenicos, emulsiona-se o pó microbiano a 1 % em solução fisiologica a 9‰.

Deve-se preparar a quantidade necessaria para a tarefa do dia.

Centrifuga-se, pipeta-se o liquido sobrenadante, dilui-se ao meio, aquece-se a 100°, durante 5 minutos para destruir qualquer traço de ação anti-complementar.

Após a dosagem dos elementos da reação (antigeno, complemento, sistema hemolitico), que se faz pelos processos classicos, seguimos, ao principio, a tecnica de Dreyer.

O antigeno, empregado na maior dóse anti-complementar — 15 gotas.

Quadro 7 (*)

Execução da reação:

Tubos	Contrôle	1	2	3	4	5	6	7
Sôro a verificar	5	5 (1:1)	2	1	10 (1:20)	5	2	1 gota
Sol. salina	20 1 cc	5 1 cc	8 1 cc	9 1 cc	0 1 cc	5 1 cc	8 1 cc	9 gotas 1 cc
Comple. (2 D. M. H.)	5	5	5	5	5	5	5	5 gotas
Antigeno	0	15	15	15	15	15	15	15 gotas

J. Reinaldo Marcondes, em sua tése de doutoramento — « A reação de Gomes no diagnostico precoce da lepra e seu valor profilatico ». (1929) já usou a modificação que o Instituto de Higiene vinha empregando em sua tecnica.

(*) Nota da Redação : Havendo duvida sobre a correção deste quadro foi consultado o autor, que respondeu :

O quadro 7 tem apenas interesse historico. As dosagens — Sol. salina — são assim mesmo. Em cada tubo põe-se 1 c.c. da Sol. salina, mas a leitura é feita no volume total de 2 c.c., de modo que se acrescenta o volume de gotas da mesma solução até fazer esse volume.

Quadro 8

Dóse antigenica — 8 a 15 gotas de solução ao meio.

Tubos	Antigeno	Sôro positivo	Sôro negativo	Sôro suspeito	1	2	3	
Sôro suspeito	—	—	—	5 a 1/2	5 a 1/2	2 a 1/2	1 a 1/2	gotas
« positivo	—	5 a 1/2	—	—	—	—	—	gotas
« negativo	—	—	5 a 1/2	—	—	—	—	gotas
Sol. salina 9 o/o	5 1 cc	— 1 cc	— 1 cc	— 1 cc	— 1 cc	3 1 cc	4 1 cc	gotas
Antigeno	1 cc	1 cc	1 cc	—	1 cc	1 cc	1 cc	
Complemento	5	5	5	5	5	5	5	gotas
1 hora na estufa a 37o								
Globulos do carneiro sensibilizado	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	

Maya Faillace introduziu tambem algumas modificações. O antigeno ele o emprega na dóse de 2 terços da dóse maxima que não é anti-complementar.

Usa 6 tubos, afóra as testemunhas. A diluição do sôro vai até 0,01.

Quadro 9

Tubos	1	2	3	4	5	6	T	
Sôro suspeito	0,2 cc.	0,1 cc.	0,5 cc. 1:9	0,3 cc. 1:9	0,2 cc. 1:9	0,1 cc. 1:9	0,3 cc.	
Complemento 1/10 (2 D. M. H.)	0,6 cc.	0,6 cc.	0,6 cc.	0,6 cc.	0,6 cc.	0,6 cc.	0,6 cc.	
Antigeno titulado	0,4 cc.	0,4 cc.	0,4 cc.	0,4 cc.	0,4 cc.	0,4 cc.	—	
Agua fis. 9o/oo	0,3 cc.	0,4 cc.	—	0,2 cc.	0,3 cc.	0,4 cc.	0,6 cc.	

G. Fleuri da Silveira ha já algum tempo vem tambem empregando o antigeno metilico, segundo a tecnica de Bouquet & Nègre.

Quadro 10

Tubos	Sôro inativado a 56º ½ hora	Antigeno metilico 1:20	Complemento 1:10 titulado previamente	Solução fisiologica	1 hora banho-maria 37º	Globulos 1:20 sensibilisados (3 unidades)	½ hora banho-maria 37º	
1	0,1 cc.	0,25 cc.	9. S. P. 2 cc.			1 cc.		
2	0,2 cc.	0,25 cc.	9. S. P. 2 cc.			1 cc.		
3	0,2 cc.	—	9. S. P. 2 cc.			1 cc.		Este é o test

Processo atualmente usado na secção de bacteriologia e imunologia do Instituto de Higiene:

Antigeno aquoso (1 gr. de pó de bacilo + 100 cc. de sôro fisiologico, triturado 5 minutos em gral e centrifugado 10 minutos a 3000 voltas por minuto).

Quadro 11

Tubos	1	2	3	4	
Sôro	0,05	0,1	0,2	0,2	
Antigeno	0,5	0,5	0,5	0	
Complemento					deverá ser titulado
Estufa em banho-maria 1 hora					
Globulos sensibilizados (3 unidades)	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	
½ hora de banho-maria e leitura					

Considerações. — O numero de reações de Gomes realizadas no Instituto de Higiene durante o tempo em que aí se faziam os exames serologicos da Inspetoria da Lepra acende a mais de dois mil.

Uma vez verificada a sensibilidade do antigeno ao sôro leproso, a Inspetoria só reclamava a ajuda serologica nos casos necessarios.

Sem essa limitação, o arquivo de serologia do Instituto andaria em 3 ou 4 mil.

Num total de 1437 individuos, dos quais temos a observação, encontram-se 559 leprosos de diferentes tipos clinicos, 713 suspeitos, portadores e comunicantes, 154 sofrendo de outras afecções e individuos normais.

Entre os leprosos a reação foi positiva em 416 casos.

Quadro 12

Forma	Total	Positiva	Negativa	Coeficiente
Mixta	119	115	4	96,66 %
Tuberosa	44	42	2	95,45 %
Mac. anest.	305	200	105	65,57 %
Nervosa	91	59	32	64,83 %

Quadro 13

Em 713 suspeitos, portadores e comunicantes:

Condição	Total	Positiva	Negativa	Coeficiente
Suspeitos	521	284	237	54,51 %
Portadores	44	14	30	31,81 %
Comunicantes	148	63	83	43,63 %

Houve, portanto, 30 casos em fixação do complemento.

Individuos retirados de meios altamente infectados de lepra, tanto assim que, espontaneamente ou não, eles foram ter á Inspetoria para esclarecimentos de diagnostico, não é de duvidar que algum seja leproso em latencia.

Maya Faillace, pesquizando num ambiente de menor densidade leprosa (Estado do Rio Grande do Sul), obteve resultados excelentes, quanto á *sensibilidade* e otimos quanto á *especificidade*.

Em relação á sensibilidade: em 85 leprosos, obteve 82 positividades, nesse numero encontrando-se: 25 C-1 e 9 N-1.

Em comunicantes a reação foi tambem positiva.

Quanto á especificidade, experimentou sôros de individuos sãos e de doentes das mais variadas molestias: eczemas, psoriase, lupo, tuberculose pulmonar aberta, sifilis secundaria, manifestações lueticas terciarias, etc.

« Os resultados, diz o esclarecido serologista patricio, foram geralmente negativos, com rarissimas excepções, pois em cerca de 300 próvas, obtivemos apenas 6 resultados positivos « leves ». O primeiro em um caso de acne, 3 outros em casos de tuberculose aberta e os 2 ultimos doentes apresentando eritêmas toxi-infecciosos de etiologia mal determinada ».

Acrecenta em seguida que essas reações positivas foram transitorias *e não se elevaram com a ativação pelo iodeto de potassio.*

Reinaldo Marcondes, controlando a reação, obteve os seguintes resultados:

Quadro 15

Afecções	++++	+++	++	+	−	Total	Coef. de pos.
Sifilis	1	—	—	1	25	27	7,4 o/o
Tuberculose	6	4	7	3	14	34	58, o/o
Vitiligo	—	—	—	—	7	7	0, o/o
Ozena	—	—	1	—	2	3	
Eritema polimorf.	—	—	1	—	1	2	
Eczema	—	—	—	—	5	5	

Os casos de tuberculose foram de doentes do pavilhão para tuberculosos, na Santa Casa; são individuos em estado muito avançado desse mal.

G. Fleuri da Silveira & M. Mesquita, em trabalho publicado na « Rev. da Ass. Paulista de Medicina » Julho de 1933), em 103 casos de lepra tiveram 83,49 % de positividade, assim descriminada:

Casos de lepra cutanea (9)	100.0 %
„ „ „ nervosa (29)	65.0 %
„ „ „ mixta (65)	89.23 %

Os autores empregaram aqui exclusivamente o *antigeno metilico.*

Maya Faillace, usando o mesmo antigeno, informou tambem obter fixações positivas até na sifilis pura, razão pela qual dá preferencia ao metodo primitivo, com *antigeno aquoso.*

Quadro 14

Varias dermatosos e individuos normais:

	Total	Positiva	Negativa
Vitiligo	12	0	12
Sifilis	28	1	27
Escabiose	1	0	1
Urticaria	2	0	2
Eritêma polimorfo	6	4	2
Recklinghausen	2	0	2
Eczema	16	3	13
Liquem plano	2	0	2
Esclerodermia	3	1	2
Estado anafilatico	1	0	1
Querion	1	1	0
Reumatismo gotôso	1	0	1
Rinite cronica	1	0	1
Cloasma	4	0	4
Purpura hemorragica	1	0	1
Acne rosacea	6	1	5
Ozena	4	2	2
Ulcera varicosa	2	0	2
Erisipela (febril)	2	2	0
Tuberculose	7	3	4
Queratose pilar	1	0	1
Hiperhidrose	1	0	1
Cianose das extremidades	1	0	1
Eritêma toxico	1	0	1
Eritêma solar	1	0	1
Alopecia	2	0	2
Furunculose	1	0	1
Lupo eritêmatoso	1	0	1
Acne	10	5	5
Retração dos dedos	1	0	1
Acromia congenita	1	0	1
Impetigo	2	0	2
Acne queloide	2	2	0
Prurido	1	0	1
Paralisia facial	1	0	1
Psoriase	3	0	3
Eritêma nodoso	4	0	4
Dermatomicose	2	0	2
Seborréa	3	2	1
Acidentes da menopausa	3	0	3
Panaricio	1	1	0
Penfigo	1	1	0
Reumatismo	1	0	1
Ictiose	1	0	1
Ancilostomose	1	0	1
Miclite	1	0	1
Ptiriase versicolor	2	1	1
Doença de Rénaud	1	0	1
Blastomicose	1	0	1
Individuos normais	5	0	5

Testemunhando a reação em 38 casos de varias afeções, obtiveram:

Quadro 16

Molestia	Reação de Gomes
Penfigo cronico	++
" "	+
Gonorréa e reumatismo	—
Disenteria bacilar	—
Diabete	—
Arterio-esclerose	—
Penfigo	++
"	—
"	—
Leishmaniose cutanea	++
" "	+++
" "	+
" "	++++
" "	++++
" "	++
" "	—
" "	++++
" "	++++
Xeroderma pigmentosa	++++
Ulcera tropical	++++
Ulcera varicosa	++++
Tuberculose pulmonar	—
" "	++
" "	+++
" "	+++
" "	+
Lues	—
"	+++
"	++
"	—
"	—
"	—
"	—
Tuberculose pulmonar	++
Lues	—

Suas observações concordam realmente com os primeiros trabalhos nossos, cujos resultados já foram trazidos á lume.

O antigeno metilico não traz vantagem alguma, em vista, não

só de menos sensibilidade, como do grande numero de co-fixações que vêm turvar o auxilio que a clinica pede ao laboratorio.

Por todos esses motivos só podemos aconselhar o emprego do antigeno aquoso, feito com pó de Deycke, pelo processo já descrito.

Um grande progresso foi alcançado na reação, no duplo ponto de vista da sensibilidade e especificidade com a administração do iodeto de potassio ao paciente com o fim de ativar-lhe o sôro.

É bastante a dóse diaria de 2 gr. de iodeto de potassio, *per os*, durante uma semana.

Em 88 individuos (leprosos, suspeitos e comunicantes) 41 tiveram aumento na avidez do desvio do complemento e 31, de negativos, que eram antes, tornaram-se positivos.

No trabalho (colaboração com Azevedo Antunes) em que comunicámos a ação ativante do iodeto de potassio, ocorreram casos paradoxais de pacientes em que a reação, de *positiva*, que fôra antes, tornára-se *negativa* ou menos avida.

O fenomeno ficou sem conclusões, apenas com a vaga suspeita de que significasse *imunidade*.

Um dos casos sob nossa observação, uma rapariga que ainda mantém o fóco morbido em casa (um irmão), casou e tem hoje um filho de cerca de 3 anos.

Ela serviu de pedra de toque para aferir o sentido da reação que lhe foi feita muitas e muitas vezes, sempre com o mesmo resultado.

Se reação do desvio do complemento positiva na lepra, como na sifilis ou na tuberculose significa - presença do respectivo micro-organismo na intimidade dos tecidos -- essa presença deveria determinar, sob a ação anergisante do choque do parto, uma disseminação de germens e transformar por esse processo o estado infeccioso em doença.

Se tal coisa se não deu, é porque os germens não estavam em condições de crear um estado morbido, ou melhor, o organismo está em estado de alergia positiva, circunstancia em que o fiel da balança inclina-se a favor do hospedeiro.

Nestas condições, sua significação será -- *imunidade*.

Varios outros individuos com longa convivencia de leprosos (geralmente mulheres de leprosos) deram o mesmo resultado e mais ainda casos de seborréa, acne, eczema que havia, sem suspeita de lepra, desviado o complemento, após a administração do iodeto de potassio, tornaram-se negativos.

Si este fenomeno tiver extensão geral, virá dirimir o inconveniente das poucas co-fixações e abrir compo enorme de pesquizas com o fim de trazer sêlo de garantias da cura da lepra.

Relendo os trabalhos que ha anos publicámos e tendo ainda sob as vistas muitos dos casos que constituiram o seu arcabouço, vemos que muitas conclusões já podem ser tidas como definitivas.

Assim:

Os casos serologicamente negativos são frustos ou muito incipientes.

No momento em que se institue o tratamento, ha quasi sempre rotura das celulas leprosas e dispersão dos germens. A reação, que era negativa, passa a positiva. Geralmente nestes casos, incipientes que o sejam, o muco nasal torna-se positivo transitoriamente, donde concluir-se que uma das condições da sôro reação positiva é a bacilemia e a circulação consecutiva de anti-corpos.

Toda a vez que se observa derrame de germens, aumenta a avidez dos casos anteriormente positivos.

Nas fórmas incipientes (ou latentes) serologicamente positivas e muco positivas ou negativas, que mais tarde deixam de desviar o complemento, deve-se buscar a razão desta ocurrencia na bacilemia, que se mostra na lepra com intermitencia.

Reação forte é indice de gravidade, mesmo quando os sinais clinicos são pobres.

Reação fraca indica pouca impregnação bacilar. Mulheres houve, desviando fracamente o complemento, que ficaram gravidas. No curso da gravidez e após o parto a reação continuou inalteravel, e não ocorreu, como é de regra, nenhuma agravação no estado das doentes.

Não só os casos recentes ficam negativos com a cura. Temos 3 casos antigos que sararam e a próva tornou-se absolutamente negativa.

Não quer isso dizer, entretanto, que se deve esperar a negatividade da reação, nos casos antigos, para se lhes dar alta condicional.

Nos comunicantes com sôro reação repetidamente positiva, mais ainda se a administração do iodeto de potassio aumentou a avidez das fixações, ha fortes probabilidades que sejam casos latentes. Em muitos comunicantes, hoje sôro positivos, a punção de ganglios colheu bacilos acido-resistentes.

Nos casos em que ha perda da avidez ou negatividade, após a administração do iodeto de potassio, parece haver a significação de — *imunidade*.

Leprosy in S. Paulo — Brazil (*)

Endemiological studies

by

J. M. GOMES, D. M.

Summary. — This paper is divided into several series: the 1st Part is a review of the organization of the State Department for the Control of Leprosy in the State of S. Paulo, and of the difficulties met with in focalizing the problem from the viewpoint of modern scientific knowledge on this subject.

The 2nd. Part relates the endemic researches on leprosy.

Summarizing we can say: Leprosy has been observed in this State, for well over a century, with successive recrudescences due to the arrival of non-immune immigrants, or to the appearance of various other epidemics.

It has increased gradually throughout almost all the State, and it is found, almost everywhere, favorable conditions for its diffusion.

The nervous form of the disease is more frequently seen in the older cities, on account of the longer duration of the endemicity, but in certain localities, in spite of their being old cities, the cutaneous form predominates, not so much on account of the available foreign element, as apparently due to conditions of the soil and climate.

It seems to us that although the incidence of leprosy is important, it is even important to study the localities where the symptoms of the disease have appeared and developed (foci of diffusion).

The indices of incidence and diffusion do not always coincide, and our graphs show in certain municipalities a difference of about 50 %.

In the matter of prophylaxis, the municipalities with high diffusion percentage should be given more attention, since they constitute the most active foci.

A great majority of these foci are situated on non-sandy soil, which favors a high percentage of humidity in the athmosphere.

(*) Received for publication, April, 6th 1934.

The 3rd Part is devoted to show etio-pathogenic considerations.

Lymph nodes examinations and allergic investigations demonstrate that of the individuals in contact with a open leper. a very great number is infected, but that relatively a few acquire the disease. The author believes that the phenomena of sensibilization, which govern almost all infections, give the explanation of these facts. The following fact that, most the contacts become lepers when they are children of a leprous mother than those of a leprous father, seems to him to be explained by the same way.

The trans-placental passage of germs is frequent. This first batch of germs goes perhaps to sleep in the ganglia, thus acting as a sensibilizing element in the morbid process.

The period of latency, whatever the entrance portal to the first infection charge has been prolonged itself until a new amount of germs comes, or until an anergic stage, or even fatigue and misery wakens the germs from their lethargy.

The acknowledge that leprosy is a disease of infancy as do also other authors, and calls to attention the fact that the skin is poorly equipped for defense before 8 to 9 years of age.

He discusses the question as to men being more subject to leprosy than women are, and tries to explain it through women being more constantly kept near the domestic focus — while immunity results from small doses frequently repeated.

The relatively rare occurrence of conjugal leprosy seems to favor this hypothesis.

The action of external agents on the spreading of leprosy, is considered, and especially, the inicial leprous lesion, — the bacillary embolus —, and the effects of physical agents, among which the disturbances caused by light rays, are studied at some length.

Through the reactions which it causes the sunlight forces into the circulation the germs which where lying inside fixed cells and disseminates them through the capillary network to almost every organ where they will start new lesions.

Thus the nasal ulcerations are a consequence of the bacillemia: — being one of the portals of elimination, the repeated passing of the germs causes finally an infiltration which ulcerates.

The sunlight should be the reason why warm and damp localities are foci of leprosy.

The light acts through all its radiations, but especially by means of infra-red and ultra-violet rays. which produce antagonic effects.

The humidity, the water moisture, filter the infra-red rays of

the spectrum, thus leaving only the ultra-violet rays which are the more dangerous ones.

This is the reason why leprosy is found more frequently on the coast, in valleys, along rivers, etc.

In dry localities there may be a large number of lepers, but exceptionally will such a places develop into a focus of leprosy.

The last part refers to the difficulties met with to recognize leprosy in the latent and initial stages, and also to differentiate it from other infectious conditions, especially syphilis or even to recognize the association of these two great pathological conditions.

Keeping in mind the deficiencies of the clinical diagnosis, the laboratory is resorted to. But in this case the Wassermann reaction is nearly as often positive in leprosy as in syphilis. Floculation reactions, such as Kahn's for example, are better suited to reveal the presence of syphilis.

Several reactions already used are reviewed in reference to leprosy none of which was tried outside a leper asylum, thus it is not possible to judge on their sensibility. Rubino's reaction is really specific, but it has little sensibility.

The autor's reaction in use since 1926 is finally described. It consists of a complement reaction, using as antigen Deycke's defated leproid bacillus. (Mc.Junkin's process with acetone and olive oil).

Several methods are described and also the one in use at the S. Paulo Institute of Hygiene.

The sensibility of this reaction to all forms of leprosy, in suspicious cases and in contacts, is demonstrated. There have been some co-fixations, which would decrease its value, were clinical diagnosis does not helps to eliminate these cases.

Finally, the process of serum activation through the administration of potassium iodide to the patients has the triple advantages: of rendering positive some previously negative leper cases; of rendering co-fixations negative; and, possibly, it will constitutes a biological test of immunity.

Patogenia da anemia na Ancilostomose (*)

Portadores de parasitos — Relação entre a atividade do helminto e a deficiencia de ferro na genese da doença

por

W. O. CRUZ

(Com as estampas LX—LXI)

Este trabalho é o resultado de averiguações, que visam esclarecer as relações existentes entre os portadores de parasitas, a nutrição e o metabolismo do ferro, na ancilostomose.

Desde inicio devemos dizer que o metabolismo do ferro e aqui encarado no ponto de vista restrito da quantidade de ferro ingerida com os alimentos, ou da dóse de ferro inorganico administrada.

Parece-nos evidente que a determinação exata da patogenia de uma doença deva compreender todos os aspetos fundamentais que a definem. Entretanto, no que respeita a ancilostomose, ás interpretações até agora emitidas sôbre a anemia escapa um fato essencial, que vamos aqui considerar.

O fato a que nos referimos, verificado desde as primeiras indagações nesta doença, está relacionado com a estranha possibilidade de uma completa ausencia de sintomas, apezar das mais intensas infestações. Ao que se têm limitado todas as doutrinas neste assunto é a explicar a anemia, sem levar em consideração a existencia de portadores sãos nessa doença.

A existencia de tais portadores indica evidentemente um fator estranho ao helminto na produção da anemia, fator este de tanta importancia que, quando ausente, tornará nulo o papel patogenico do helminto.

Como veremos adiante, pensamos estar no metabolismo do ferro a principal perturbação encontrada nesta anemia, e deste modo acreditamos poder explicar clara e talvez completamente o quadro patologico nela dominante. As observações desta nota documentam uma das razões fundamentais em que se bascia a nossa opinião neste assunto.

(*) Recebido para publicação á 25 de Maio de 1934.

De inicio serão referidas as verificações de diversos autores, em diferentes regiões do globo, o que mostrará a grande disseminação dos portadores, como tambem a importancia deles nos pontos de vista higienico e profilatico. Trataremos a seguir das diversas interpretações deste fato, emitidas por aqueles autores, quasi sempre acordes em salientar o papel da nutrição. Esta nutrição é porém aí considerada de uma maneira geral, como fator predisponente de qualquer doença. Na última parte desta nota, apresentamos observações, nas quais as modificações produzidas por uma continuada administração de ferro, vieram esclarecer as diversas relações entre o parasito, a existencia de portadores e o papel da nutrição na genese da anemia. Assim, no presente trabalho, aspectos diversos, etio-patogenicos, sintomaticos e epidemiologicos da ancilostomose que até agora se encontravam isolados, são entre si relacionados e referidos ao fator patogenico fundamental da propria doença.

I. — PORTADORES DE PARASITOS NA ANCILOSTOMOSE

Uma das primeiras verificações da existencia de portadores de parasitos sem sintomas da doença, foi feita na Alemanha, nos primeiros anos deste seculo. Em minas de carvão, dadas as condições ótimas de ambiente, o desenvolvimento das larvas se fazia em grande escala. Sendo facil a contaminação pela falta de vestimentos dos mineiros, a percentagem de individuos infestados era aí muito grande, entretanto sómente 5 % deles apresentaram sintomas clinicos da doença. Algum tempo depois Schüffner e sua escola na ilha de Sumatra confirmaram este dado. Mais recentemente outros autores apresentaram numerosas confirmações dessa verificação, como veremos a seguir em estudos feitos no Brasil por Smillie (1), da comissão Rockefeller. Retiramos do capitulo « Influence of nutrition on hookworm disease », os seguintes trechos:

> « We have already shown that there is considerable variation in individual resistence to hookworm disease. In general, young adults are more resistant than people of 45 or more, and much more resistant than young children. 100 hookworms will produce more severe symptoms and cause a more rapid fall in the hemoglobin in a child of 6 years than in a child of 12 years.
>
> The breaking down of resistance against hookworm infection in any individual is due to numerous associated causes, one of the most important of which is poor and insufficient food ».

De estudo comparativo entre individuos bem nutridos e individuos mal nutridos, chega o autor a resultados bem nitidos. Verificou este autor que um mesmo número de vermes produz diferentes quédas do indice de hemoglobina, conforme a idade do doente. Assim em individuos bem nutridos, com a idade compreendida entre 15 e 39 anos, uma infestação de 500 helmintos produzia uma baixa de hemoglobina até 64 % aproximadamente, emquanto que, a observação de tres individuos mal nutridos tendo uma média de idade de 32 anos, mostrou um indice de hemoglobina de 33 %, ou seja, praticamente metade da observada nos individuos bem nutridos.

São tambem muito concludentes os resultados apresentados em individuos com carencia alimentar. O autor verificou tal fato em cearenses fugidos da sêca do nordeste, em franco depauperamento organico causado pela fome. Comparando com os colonos originarios, diz:

> « The quality and quantity of food eaten by original colonists could not by any stretch of the imagination be called a full and balanced ration; it was always very limited, very poor in quality, and very poorly prepared. Nevertheless, it gave them sufficient calories to enable them to spend long, laborious hours in field work. The table shows that this group, despite their highly unsatisfactory but comparatively full diet, had a very much higher average hemoglobin than the Cearenses, who had suffered from both hookworm disease and starvation. These few cases, though inconclusive, tend to prove what seems an obvious fact, that as ample food build up resistance against ravages of hookworm disease, starvation markedly increases the effects produced by the worms. Unfortunately, the inidividual who is heavily infected with hookworm disease is so weakened that he cannot do a full day's work. He is thus unable to earn the food which he so urgently needs to combat the ill effects of the disease ».

Mhaskar e Kendrick (2) em trabalho feito na India, escrevem:

> « There is no correlation between the hemoglobin average and the number of hookworm harboured; the presence of anemia is not necessary a sign of heavy infection ».

Como demonstração apresentam o quadro abaixo:

A.			B.		
Hookworms removed	Cases examined	Average hæmoglobin percentage per case, before treatment	Hæmoglobin percentage	Cases examined	Average number of hookworms per case
0	..	..	1—10	1	511·0
1—5	6	80·0	11—15	..	..
6—10	7	72·5	16—20	1	131·0
11—15	8	70·6	21—25	..	..
16—20	7	78·6	26—30	..	..
21—25	4	62·5	31—35	..	..
			36—40	2	52·5
26—50	13	64·2	41—45	2	198·5
51—75	6	78·3	46—50	4	18·2
76—100	5	67·0	51—55	3	177·3
101—125	4	60·0	56—60	3	123.3
126—150	..	..	61—65	2	39·5
151—175	2	75·0	66—70	9	99·3
176—200	1	70·0	71—75	22	78·6
			76—80	10	100·1
201—250	4	73·7	81—85	11	61·2
251—300	..	..	86—90	4	100·0
301—350	..	..	91—100	..	..
351—400	3	68·3			
401—500	1	55·0			
501—600	1	10·0			
601—700	1	80·0			
701—800	1	75·0			
	74	69·8	..	74	92·9

Chandler (3) relata:

« In a study of 100 individuals in the Alipore Central Jail, Calcutta (Indias Britanicas), sixty-seven of whom were infected with hookworm, but only six of whom had more than 1.000 eggs per gr. of faeces, no differences in haemoglobin percentage between the infected and uninfected individuals can be found ».

No interior do Brasil (Lassance, Estado de Minas-Gerais), Ez. Dias (31) assinalou a presença de portadores de parasitos, quando diz, referindo-se a um determinado grupo de individuos:

« Donde se conclue que mais de 54 % dos doentes estavam tambem acometidos de ancilostomiase, embora não apresentassem sintomas clinicos desta doença, conforme notára o Dr. Chagas ».

Relaciona este fato com a nutrição, quando informa:

« Finalmente, devemos consignar que dos numerosos doentes que vimos, todos êles dispunham de notavel apetite e se alimentavam admiravelmente, o que, com certeza, concorria para o equilibrio sanguineo que verificámos; e, ainda mais, em nenhum dêles teve o Dr. Chagas ocasião de notar a existencia de sopros cardio-vasculares, nem outros sinais clinicos da anemia ».

Smillie e Augustin (4), em Alabama (U. S. A.) assim se referem á relação entre a infestação e a doença:

« Formerly every case of hookworm infestation has been considered hookworm disease, and the public health plan of organization has been to treat every child until he is enterely free from parasites.

Recent studies have shown, however, that the important factor in hookworm disease control is not the incidence but the intensity of infestation from the point of view either of an individual or of a community. The great proportion of persons with hookworm infestation of slight degree suffer no muasurable harm, and should be considered not cases of disease but carriers. Practical experience has shown that hookworm carriers should not, in fact, cannot be controled by treatment, but can best be controlled, and eventually eliminated, by sanitation. Treatment should be used only to reduce the intensity of the infestation in actual cases of hookworm disease to an *economic cure*, i. e., to a carrier state ».

« Hookworm treatment should be employed as a weapon to combat and control true hookworm disease. It should not necessarily be pushed until all persons treated reach the point of microscopic cure ».

« This method or any other method of treatment will not reduce the incidence of infestation for any considerable period of time. Hookworms will not disappear from Southern states until the habits and sanitary customs of the rural people are completely changed ».

Gordon (5), na Africa Occidental, observou a relação entre o número de vermes e a taxa de hemoglobina no sangue, dada no seguinte quadro:

Showing the ten heaviest Ancylostome, Ascaris, and Trichuris infections observed amongst West African natives, and the haemoglobin reading for each case.

ANCYLOSTOME				ASCARIS			TRICHURIS		
Case	Haemoglobin per cent	Number of ova per gm. of faeces	Computed number of Ancylostomes	Case	Hoemoglobin per cent.	Number of ova per gm. of faeces	Case	Haemoglobin per cent.	Number of ova per gm. of faeces
44	70	23,100	962	38	80	42,630	20	80	2,230
71	80	21,100	879	74	75	19,500	15	80	1,000
33	80	15,600	650	66	75	17,733	73	75	933
35	85	13,700	570	30	95	17,400	74	75	900
60	90	13,600	567	115	80	10,300	60	90	460
76	85	13,400	558	117	80	9,430	118	75	400
38	80	13,200	550	57	85	9,130	14	80	360
47	70	13,100	546	72	75	8,700	49	90	330
54	90	12,660	527	116	80	4,260	22	85	300
55	70	11,200	466	65	85	4,160	124	85	266

Discutindo os resultados, escreve:

« Thus it appears that roughly two-thirds of heaviest infections and two-thirds of the negative cases fell into the higher hemoglobin group . . . »

« From these facts it seems clear that there is no correlation between intensely of infection in the individual and the hemoglobin reading ».

Este autor, para explicação deste fato, acredita em um fator racial quando diz:

« This tolerance, so far as ankylostomiasis is concerned, would appear to be shared by some, at any rate, of the Indian races ».

ou ainda:

« . . . careful investigation should be made whether ankylostomiasis has any definite pathogenic effect on the race, and if pathogenic effects are noted, whit what degree of infection they are associated ».

Fülleborn (6), na provincia de Corrientes (Argentina), pesquizou a relação entre o número de ovos de Necator nas fezes e a taxa hemoglobina. O resultado chegado por êste autor está resumido no quadro abaixo:

Resultado do exame de 493 pessoas, segundo o aparelho e escala de Sahli.

Hemoglobina segundo a escala de Sahli	Porcentagen entre os examinados
Mais de 80	21,7 %
Entre 80 e 71	43,6 %
„ 70 e 61	26,8 %
„ 60 e 51	4,7 %
„ 50 e 41	1,4 %
„ 40 e 31	0,6 %
„ 30 e 21	0,4 %
„ 20 e 11	0,8 %

Sadios (talvez um tanto prejudicados pelos helmintos) 63,3 %
Seguramente prejudicados . . . . . 6,1 %
Seriamente enfermos . . . . . 1,8 %

Este quadro mostra que apezar do alto indice de infestação da provincia de Corrientes (98 %), sómente 8 % dos individuos são nitidamente prejudicados pelos parasitos.

Este autor observou que quando ha quéda de hemoglobina é ela proporcional ao número de ovos nas fezes. Depois de 5.000 ovos por gr. de materia fecal a diminuição deste pigmento é já notavel, e entretanto, na maioria dos casos observados em Corrientes, esta diminuição de hemoglobina não se dá mesmo em individuos com 10.000 a 20.000 ovos por gr. (800 a 1.600 parasitos). Como explicação escreve:

> « O fato já exposto de que na provincia de Corrientes os jovens de 10 a 20 anos com uma infestação até de 240 uncinarias (2 a 3.000 ovos em uma gr. de fezes), não apresentam nenhuma diminuição de hemoglobina, é um dado muito notavel, pois em outras partes do mundo foi demonstrada uma diminuição de hemoglobina com infestações muito menores. Talvez isto se deva a uma abundante mistura com sangue indio; o que, entretanto, não passa de uma méra suposição. Fatores mais importantes, sem duvida, para impedir que a grande quantidade de uncinarias produza alterações clinicas demonstraveis, são a boa alimentação e a elevada dieta carnea, que consome o povo correntino ».

E conclúe:

> « No ponto de vista higienico tem menos importancia o número de individuos infestados que o dos enfermos por ação patogenica das uncinarias, pois é sabido que nem todos portadores de uncinarias são enfermos de uncinariose. Portanto, podem existir regiões com uma alta porcentagem de portadores, sem que os vermes determinem por isso modificações que influam sobre o estado sanitario geral de tais comarcas ».

Um dos exemplos que evidencia muito bem ser a ancilostomose, uma doença regional, é a verificação de graves endemias em zonas relativamente pouco distantes daquelas em que não ha anemia apezar de um alto indice de intensas infestações. Um pouco ao sul de Corrientes, na provincia de Santa Fé, encontra-se uma região bem delimitada, na qual a escassa creação de gado e as pessimas condições de vida dos habitantes, mostram bem como é pouco favoravel o ambiente do local. Referindo-se a esta zona diz R. Quiroga (32):

> « La primera noticia de esta enfermedad en fórma endemica remonta al año 1917, comprobándose en Cayastá, un foco grave,

que el consejo general de higiene, combatió con eficacia, conjurando los alarmantes caracteres que adquiria la enfermedad, pero que no pudo ser extirpado totalmente debido, em primer término, a lo rebelde de la misma enfermedad, a las condiciones telúricas, climatéricas, a la desidia de los habitantes, y a factores económicos ».

Quanto á alimentação aí habitual, informa:

« La alimentación de esta gente es escassa, a base de fructas y cereales de la estación, por ejemplo, zaballos, choclos, sandias, melones, etc. . . .

Pocas veces comen carne de vaca, pero siendo muy abundante los peces, especialmente los sábalos, constituye este pez, su plato predilecto ».

Podemos pois concluir que destes numerosos dados, aqui transcritos, fica bem evidente a existencia de portadores de parasitos, sem sintomas, nesta helmintose.

II. — O PAPEL DA NUTRIÇÃO NA ANCILOSTOMOSE E NA GENESE DAS ANEMIAS.

Dos nematodios parasitos do homem, os que causam maiores danos á saúde são, sem duvida, o *Necator* e o *Ancilostomo*, pela grave anemia que pódem em certos casos ocasionar. Este poder morbigenico foi explicado pela secreção de uma toxina anemiante, propria desses ultimos helmintos. Porém, como ficou dito no inicio desta nota, seja qual fôr o modo de ação desses vermes, outro fator predominante interfere na patogenia dessa doença. E este fator é de tal importancia, que sem sua interferencia desaparece o papel patogenico desses animais, que passam a viver em estado de parasitismo inofensivo no intestino humano, tal como geralmente acontece com outros nematodios.

Varios fatores já foram indicados como tendo uma ação direta ou indireta no mecanismo anemiante da ancilostomose, tais como uma constituição hereditaria, a raça, o clima, a idade, deficientes condições de higiene, o trabalho excessivo e a nutrição.

Alguns dos fatores acima têm uma influencia nas possibilidades de infestação, como a falta de uso de calçado, a idade, (pela natureza da ocupação correspondente ou pelos habitos de vida), a espessura maior da pélc nos negros, condições de clima que impeçam a evolução do ovo, etc. . . .

Entretanto, aqui consideramos tão sómente a influencia de determinado fator patogenico em individuos já com uma infestação de gráo suficiente para provocar uma anemia.

A observação, mesmo rapida, em regiões onde exista a infestação por esses helmintos, demonstra que em algumas delas a anemia atinge individuos de qualquer idade (observamos casos desde 11 mêses até 68 anos), de qualquer sexo ou de qualquer raça, ao passo que em outras regiões esses mesmos individuos são apenas portadores de parasitos. Existe, portanto, um outro fator regional que interfere na patogenia da doença.

Não encontramos, nos autores que verificaram as regiões de portadores de parasitos, uma descrição minuciosa do tipo de alimentação da população aí residente. Sómente Fülleborn assinala a abundancia de carne. Isto é explicavel pela importancia secundaria dada á nutrição na genese da anemia ancilostomotica, em virtude da falta de uma demonstração experimental relativa a sua ação.

Tivemos oportunidade de ouvir o Dr. C. Romaña, residente em Santa Fé, provincia limitrofe da de Corrientes, sobre a alimentação comum nesta zona. Referindo-se á nutrição aí habitual, informa êste colega:

A carne é o alimento ingerido em maior quantidade. Ao contrario da maioria das regiões do Brasil, este alimento é de um custo extraordinariamente reduzido, e portanto acessivel a todas as classes sociais. Este alimento constitue no minimo 50 % das duas, e não raras vezes, das três refeições diarias.

É surpreendente a precocidade da dieta carnea, nos habitantes desta região; crianças, ainda não desmamadas, chupam pedaços de carne, ingerindo o seu suco ou mesmo pequenos fragmentos. A facilidade de obtenção e o custo reduzido deste alimento, são explicaveis por se tratar de uma zona essencialmente pastoril.

De um modo geral, a carne ingerida é preparada por ligeira passagem no fogo, o que altera apenas a superficie do alimento, deixando o centro mais ou menos crú e sangrento. A nutrição é completa com milho cozido, batata doce, laranja, leite e mate.

O individuo, genuinamente crioulo, alimenta-se quasi exclusivamente de carne; entretanto, com a civilisação, a alimentação tende a ser cada vez mais mixta, até que, no estado atual, a carne constitue aproximadamente metade dos materiais nutritivos.

Um fato importante encontra-se nas caracteristicas do gado correntino. É um gado de raça inferior, incomparavel ao gado criado no sul do país, onde a raça foi purificada ao mais alto ponto. Apesar

disto, nota-se de maneira bem nitida uma diferença na qualidade da carne proveniente do gado correntino. Esta carne é muito mais saborosa e, aparentemente, muito mais substancial. Esta propriedade é conhecida dos dirigentes das fabricas de conservas, que preferem importar o gado inferior destas regiões do norte da Republica para fabricação de extrato de carne, não só pela questão economica, como tambem pela melhor qualidade do extrato obtido.

Esta diferença na qualidade da carne está provavelmente na diferente qualidade da pastagem. No sul a alimentação é feita principalmente com alfafa, mas no norte, onde a alfafa é praticamente incultivavel, o gado é criado em campos de vegetação comum. Além disso, o sólo tem diferentes caracteres em Corrientes e no sul do país.

Todos esses pequenos dados mostram a importancia de uma averiguação das percentagens de ferro nas carnes das diversas manadas do gado argentino. Si bem que a quantidade de carne ingerida pelos correntinos deva conter uma quantidade de ferro mais que suficiente para manter normal as reservas deste metal no organismo humano parasitado pelo ancilostomo, uma maior riqueza deste elemento nas substancias nutritivas destas regiões sería uma constatação de real interesse pratico-teorico.

Si bem que feita em uma região diferente (Sul da provincia de Buenos Aires), ha uma observação antiga devida a Darwin (1838), em sua viagem em redor do globo, na qual este naturalista chama a atenção para o tipo de alimentação destas regiões. É o tipo primitivo de alimentação, isto é, uma alimentação dos primordios da colonisação e que atualmente não mais se observa. Entretanto, este fáto é interessante para a compreensão da alimentação correntina e sua evolução através um seculo.

Transcrevemos abaixo a descrição deste autor, para mostrar até que ponto póde chegar a influir no tipo de alimentação, a aquisição facil e economica de um determinado alimento.

Darwin (29) refere-se a este fato do modo seguinte:

> « Je puis enfin acheter un peu de biscuit. Depuis plusieurs jours je ne mange absolutement que de la viande; ce nouveau régime ne me déplait pas, mais il me semble que je ne pourrais le supporter qu'à conditions de faire un violent exercice. J'ai entendu dire que des malades, en Angleterre, à qui on ordonne une nourriture exclusivement animale, peuvent à peine, même avec l'espoir de la vie, se résoudre à s'y soumettre. Cepen-

dent les Gauchos des Pampas ne mangent que du boeuf pendent des mois entiers. Mais j'ai observé qu'ils absorbent une grande proportion de gras, qui est de nature moins animale, et ils détestent tout particulièrement la viande sèce, telle que celle de l'agouti. Le docteur Richardson a remarqué aussi que, « quand on s'est nourri exclusivement pendant longtemps de viande maigre, on éprouve un désir si irrésistible de manger du gras qu'on peut en consommer une quantité considérable, même du gras huileux, sans éprouver de nausées »; celà me parait constituer un fait physiologique fort curieux. C'est peut-être comme consequence de leur diète exclusivement animale que les Gauchos, comme tous les autres animaux carnivores, peuvent s'abstenir de nourriture pendant longtemps. On m'a affirmé qu'à Tandeel (Tandil) des soldats ont volontairement poursuivi une troupe d'Indiens, pendant trois jours, sans boire ni manger ».

Daremos, a seguir, os principais dados encontrados na bibiografia do assunto, que nos mostram a relação entre a nutrição e a anemia, salientando as diversas interpretações dos autores.

Em diversos trabalhos vem assinalada a importancia da nutrição no desenvolvimento da larva no organismo parasitado. Assim, do mesmo modo que uma dieta pobre em vitaminas A e B, torna o rato sucetivel á infestação com o *Ancilostoma caninum*, as infestações experimentais em cães jovens são muito mais intensas quando estes são alimentados deficientemente. Em nosso ponto de vista, estes fatos não interessam, sendo que ao falarmos de nutrição será sempre relativamente ao individuo já infestado. Tambem devemos fazer uma resalva quanto ao modo de alimentação dos ancilostomados graves. É uma noção muito conhecida que nestes doentes ha uma nitida diminuição do apetite, ás vezes mesmo anorexia, com perversão alimentar (o mais das vezes denotada pela ingestão de terra, pano, cal das paredes, pequenos pedaços de madeira, etc. . . .). Quando ha uma anemia intensa, ha sempre uma ingestão de alimentos em quantidade deficiente com uma perversão de apetite, que geralmente mais se acentúa com a progressão da anemia. Nós procuramos encontrar nos autores dados relativos á alimentação dos individuos de determinada região, isto é, a alimentação por assim dizer caracteristica desta região e não a alimentação particular dos casos graves da doença. Suarez (7) descreve a dieta da população de Porto-Rico, como um dos fatores importantes no mecanismo da anemia:

« The Porto Rican peasent breakfasts on coffee and a small

loaf of pale white bread. His lunch consists of a large quantity of polished rice and kidney beans, with scanty vegetables. His dinner is a stew of rice, chick-peas, pumpkin and perhaps one or two tropical vegetables such as *yautia*. Once or twice a week he has the great fortune to eat some salted codfish. This diet has been taken without variation since childhood. Many of these individuals have never had meat, eggs or milk ».

Porto Rico é uma das regiões onde a ancilostomosee apresenta alto indice endemico, e onde uma infestação média é sempre acompanhada de acentuada anemia.

Rhoads e Castle (8) terminam uma nota prévia com as seguintes considerações:

« Since in studying these cases of hookworm anemia deficient diets were found to be the rule and gastric anacidity a frequent finding, as is the case in hypochromic anemias not associated with hookworm, it is suggested that dietary deficiency and gastro-intestinal changes are of major etiological signifiance ».

As observações deste autor tambem foram feitas em Porto Rico, onde, como vimos acima, a dieta é deficiente.

Já transcrevemos a opinião de Smillie, sobre a influencia da nutrição na produção da anemia. Este autor explica a deficiencia de uma maneira geral quando diz, referindo-se aos individuos infestados, porém bem alimentados:

« Nevertheless, it gave them sufficient calories to enable them to spend long, laborious hours in field work ».

A nutrição quando deficiente é incriminada como um fator de importancia na patogenia da ancilostomose (doença e não infestação), e tambem, quando abundante, é incriminada de preservar o individuo da anemia. Assim é que Fülleborn (6) se refere a ela, quando diz que por uma dieta excepcionalmente rica em carne os individuos que habitam a região correntina, se bem que intensamente infestados, permanecem sem perturbações morbidas.

A nosso vêr um dos melhores trabalhos modernos sobre a patogenia da anemia ancilostomotica é o do autor holandez Langen (9), publicado em maio de 1933, no qual é feita uma revisão critica das teorias e é dado um papel primordial á alimentação entre as causas gera-

doras da anemia. Citaremos a seguir varios trechos da ultima parte deste trabalho intitulada: A significação da alimentação para o quadro clinico.

> « Especialmente a alimentação defeituosa, não a fome em descanço, mas sim a alimentação insuficiente com trabalho, póde produzir anemia. Esta afirmação de Krehl, feita em seu tratado, vale tambem em varios aspetos, como vimos nos capitulos anteriores, para compreensão da anemia e de outras manifestações clinicas da ancilostomose ».
>
> « . . . salientando que, quanto á destruição normal do sangue, cabe á alimentação um papel mais importante que ao baço ».
>
> « É tambem claro que a nossa alimentação é, sem duvida, o fator exterior mais importante, pois ela exerce diariamente sua influencia sobre o nosso organismo, e mesmo sobre gerações e gerações. Além disso, nos diversos povos da terra é a alimentação o fator mais variavel na vida humana, e, na minha opinião, ao contrario do que muitas vezes se acredita, tem uma significação mais importante do que os fatores climatericos, salvo no caso de que a alimentação seja indiretamente muito influenciada ou mesmo regulada por estes ».
>
> « Snyders informa que na Costa Oriental (Indias holandezas) as condições de alimentação exercem uma grande influencia. As anemias mais graves, com infestações iguais, são encontradas exatamente nas Emprezas onde são peiores as condições de alimentação ».
>
> « Em Java, onde a ancilostomose é muito disseminada, as caracteristicas principais da alimentação popular são: preponderancia de hidratos de carbono, percentagem de albuminas um pouco inferior á encontrada na Europa, com predominancia de albuminas vegetais, emquanto que as gorduras e os lipoides estão presentes em escassa quantidade e são principalmente provenientes do reino vegetal. Nas classes mais pobres da população, estas caracteristicas são ainda mais pronunciadas e é ahi que a ancilostomose apresenta-se de fórma mais grave ».

A nosso conhecimento, este autor foi o unico que procurou quais as substancias que se encontram em deficiencia nesta alimentação e cuja falta ocasiona uma ação perturbadora sôbre o sangue ou sôbre os orgãos hemopoieticos. Como veremos a seguir, incriminou Langen

uma perturbação nas relações entre a colesterina e a lecitina, como produtora da anemia e por conseguinte da doença.

> « Fato importante é, como já vimos, que a concentração dessas substancias (colesterina e lecitina) no organismo, é em parte dependente da alimentação. Existindo na alimentação quantidade suficiente destes dois lipoides, fica o quociente (coeficiente lipocitico de Mayer e Schaeffer) facilmente em equilibrio. Se, porém, ha na alimentação uma pequena quantidade das duas (é isso geralmente paralelo), ha uma inclinação para predominar a colesterina, porque as fosfatides (lecitina) são muito mais facilmente atacaveis e participam muito mais nos processos intermediarios de metabolismo do que a colesterina. Na inanição e em animais famintos observa-se o aumento do coeficiente como tambam um aumento na porcentagem de agua dos tecidos e dos orgãos ».

E conclúe:

> « Quanto á explicação da anemia da ancilostomose, acreditamos poder concluir que a alimentação póde interpretar muita coisa, que até hoje representara sempre um ponto de discordia entre os diversos pesquisadores ».

De todos os dados até aqui apresentados, podemos concluir que está perfeitamente verificada a existencia de portadores de parasitos, em numero bem maior do que se poderia supor, e que este fato deve ser encarado como dependente da alimentação.

A alimentação por si só póde produzir graves discrasias sanguineas nas crianças (Anemia nutritiva dos lactantes), ou mesmo em adultos (« Tropical nutritional anaemia ») e, em alguns casos, do mesmo tipo anemico que o verificado na ancilostomose (Segundo Rhoads e Castle, acima citados). Vimos, tambem, que a alimentação, quando rica em ferro, impede a instalação do quadro anemico, sendo deste modo explicada a existencia de portadores de parasitos nesta helmintose.

Passaremos em revista, a seguir, o que ha de mais importante entre as condições de alimentação e o aspeto do sangue em diversas outras anemias e no processo normal de formação sanguinea.

Já em 1890 sabia-se da importancia do papel da nutrição na formação sanguinea, como veremos nos seguintes trechos de um trabalho devido a von Hoesslin (10).

> « Quasi todos os pesquisadores admitem atualmente que a qualidade de nutrição exerce uma formidavel ação sôbre as con-

dições sanguineas. Acreditam que com a permanencia de uma nutrição insuficiente, especialmente em albuminas, a percentagem de hemoglobina e o numero de globulos decem de maneira apreciavel, sendo que com uma nutrição melhorada voltam novamente ao normal. Supõem os autores que a influencia da qualidade da alimentação sôbre as condições do sangue seja tão importante, que podemos, sem receio de erro, atribuir a uma deficiencia nutritiva todas as anemias, nas quais se observa uma diminuição de mais de metade na taxa de hemoglobina e globulos vermelhos, caso falte uma qualquer outra causa. Talvez seja interessante comparar estas concepções com os fatos clinicos e experimentais, examinando a sua exatidão. Na verdade, encontra-se muito mais casos de anemia em individuos mal nutridos. Concluir deste fato, que uma má nutrição seja só por si a causa desta anemia, é tão errado como considerar uma má nutrição como causa da tuberculose pulmonar, sómente pelo fato de se encontrar individuos tuberculosos em maior numero em individuos com condições de alimentação insuficientes. Si uma nutrição insuficiente fôsse a causa unica de anemia, seria fatal que em todos os casos de uma mais longa permanencia das condições deficientes aparecesse uma diminuição da taxa de hemoglobina, diminuição esta proporcional á insuficiencia da alimentação e ao tempo em que esta perdurasse. Ora, os fatos desmentem esta conclusão. Diversos pesquisadores encontraram em uma série de pessoas extremamente emagrecidas, uma média normal, ou quasi normal, das cifras sanguineas ».

A alimentação é aí considerada de maneira geral; entretanto, a necessidade de se procurar quais as substancias elementares ativas sôbre os orgãos hematopoieticos, aparece no trecho abaixo:

« O unico componente da nutrição, para o qual se verificou uma ação permanente sôbre a riqueza em hemoglobina do sangue, é o ferro ».

E em conclusão:

« As pesquizas, feitas até agora, absolutamente não permitem concluir pela existencia de uma influencia direta da *quantidade* de alimentação, e de uma influencia de percentagem de albuminas sôbre a formação de hemoglobina; apenas a quantidade total de sangue diminue no caso de má alimentação, tal como acontece tambem com a massa muscular e a massa organica de todo o corpo ».

Os resultados deste autor, no ponto de vista moderno, devem ser tomados como muito incompletos, pois eles consideram sómente a quantidade de alimentação. Na verdade, uma alimentação quantitativamente normal ou mesmo uma superalimentação, terá uma influencia diminuta sôbre a crase sanguinea, si ela não é tambem qualitativamente completa. Para exemplificar com o caso da ancilostomose, o valor nutritivo em relação a esta anemia está, a nosso vêr, na maior percentagem de ferro dos alimentos, e a quantidade destes ingerida. Assim, o feijão seco contem 0,072 gr. de ferro, por quilograma de substancia comestivel, enquanto que a carne contem 0,030 gr., entretanto, o peso de carne habitualmente consumida por dia, sendo muito maior que o peso do feijão, compreende-se que este ultimo alimento tenha muito menor importancia que o primeiro.

No ponto de vista do metabolismo do ferro, um quilo de carne por dia equivale a uma alimentação composta de 1 k de beterraba, 1 k de arroz polido, 1 k de couve-flôr, 1 k de banana e dois litros de leite, isto é, a um tipo de alimentação absurdo, tal a quantidade de comestiveis.

A ação nociva de uma dieta, para a formação sanguinea, depende da deficiencia de determinadas substancias essencias. Os trabalhos fundamentais neste assunto, que mostraram definitivamente quais as relações entre os diversos componentes da alimentação e a formação da hemoglobina, são devidos aos autores norte-americanos Whipple e Robbins (11, 12, 13 e 14). *

---

* Devemos, a proposito, insistir em alguns pontos da comunicação feita á Academia Nacional de Medicina pelo nosso eminente mestre Prof. Carlos Chagas, relativas aos nossos trabalhos, afim de contestar conceitos que o Prof. Oscar Clark, aliás com toda elevação e cordialidade, houve por bem emitir.

Não ignoravamos, quando demos publicidade aos resultados iniciais dos nossos trabalhos que o ferro é uma substancia de valor reconhecido, desde remota antiguidade, no tratamento de determinadas anemias. De modo algum pretendemos, ou seja em nossas publicações ou na comunicação acima referida, fazer originalidade de aplicação do ferro no tratamento da anemia ancilostomotica, mas acreditamos ter realizado uma verificação de todo ponto original, interpretando em seu mecanismo exato a patogenia daquela anemia.

De modo algum poderiamos deixar sem contestação a afirmação do Dr. Clark, contida no seu conceito « os trabalhos experimentais de Whipple e Robbins (1928) que são classicos sôbre a materia e que esclarecem por completo a patogenia da anemia pela opilação ».

Para evidenciar a ausencia de interpretação destes autores da patogenia da anemia na ancilostomose, bastará de sobra citar o seguinte trecho de um dos trabalhos de Whipple (14): « Pernicious anemia has been shown to be amenable to diet therapy. Why not examine many other obscure anemias and marrow diseases for a possible deficiency factor? »

Daí se verifica que sómente havia sido verificada a existencia de uma carencia na anemia perniciosa, sendo que outras anemias, entre elas a da ancilostomose, escaparam por completo á atenção do grande pesquisador norte-americano.

Lembraremos tambem, para documentar a novidade do nosso ponto de vista, que no trabalho de Witts (1932), publicado trez mêses antes do nosso primeiro trabalho, e referido na nossa comunicação á Academia, nem mesmo nele e muito menos no de 1929 referido pelo Dr. Clark, é assunto discutido o da patogenia da anemia na ancilostomose.

As experiencias foram feitas em cães, tornados anemicos por três, quatro ou mais sangrias, que colocavam a taxa de hemoglobina em torno de 50 %. Os autores verificaram que a regeneração dependia de modo estrito da alimentação, e usaram o metodo de constatar as diferenças das quantidades de hemoglobina produzida, fazendo, por sangrias convenientes, voltar a taxa aos 50 % primitivos. Assim, em um mesmo periodo de tempo, diversas dietas produziam diferentes quantidades de hemoglobina. Daremos a seguir os diversos alimentos utilisados e as quantidades de hemoglobina produzidas:

Dieta (Grs. por dia)		Hemoglobina produzida no periodo de 2 semanas (Em grs.)
Medronho,	250 — pão, 350	0
Figado de peixe,	150 — pão, 350	0
Pão,	450	3
Pão,	350	3
Leite,	450 — pão, 450	3
Bacalháo,	100 — pão, 300	9
Creme,	100 — pão, 500	10
Manteiga,	100 — pão, 350	10
Peixe fresco,	250 — pão, 300	10
Espinafre,	250 — pão, 400	14
Queijo,	100 — pão, 450	20
Musculo de porco,	300 — pão, 300	20
Verduras,	200 — pão, 300	20
Musculo de boi,	200 — pão, 400	25
Passa,	300 — pão, 350	25
Cerebro,	300 — pão, 300	25
Baço de boi,	200 — pão, 250	25
Musculo cardiaco,	30 — pão, 600	25
Medula ossea em pó	200 — pão, 300	28
Pancreas do porco,	250 — pão, 350	30
Maçã,	250 — pão, 350	35
Ameixa,	250 — pão, 350	35
Damasco,	200 — pão, 300	40
Pecego,	200 — pão, 300	40
Figado de boi	300 — pão, 300	50
Rim de porco,	200 — pão, 350	70
Figado de pinto,	200 — pão, 250	75
Moela de pinto,	300 — pão, 200	85
Rim de boi,	200 — pão, 250	90
Figado de boi,	400	100

Dos elementos inorganicos, os autores experimentaram o ferro, na verdade, em pequena dóse.

Citrato de ferro, 0,25 — pão, 500 — salmão, 50, produziram em uma semana, isto é, em metade do tempo dos dados acima referidos.

20 grs. de hemoglobina, que devem correr por conta de ferro pois a mesma quantidade de pão e salmão produziram 1,2 grs. de Hb. Por ser este o trabalho fundamental á interpretação moderna de alguns tipos de anemia, transcreveremos algumas considerações não relacionadas diretamente com as questões aqui tratadas, mas que trarão uma melhor compreensão geral do assunto. Segundo a interpretação do autor, as experiencias mostram uma importancia primordial do figado e dos rins no metabolismo pigmentar e especialmente no metabolismo da hemoglobina.

> « We believe the liver is concerned with pigment conservation and that the liver may be a most important organ in the fabrication of the amino-acid groups, which presumably are the parent substances of the hemoglobin which appears in its finished form within the red corpuscles of the red marrow ».
>
> « It would seem that the kidney was concerned in the conservation of the hemoglobin and that some of the building stones suitable for hemoglobin construction were stored here ».

E quanto á ação do ferro diz:

> These experiments appear to separate sharply the iron effect of liver effect ».

Finalisando, mostra Whipple, uma concepção das anemias baseada nestas verificações, isto é, focalisa a importancia da falta de algumas substancias no aparecimento da sindrome anemica.

> « *Anemia Problems.* We are convinced that a wrong assumption has seriously hampered the study of certain human anemias. Attention has been focused upon hypothetical toxins which were supposed to destroy red cells *in vivo* and thus bring about the anemia. Because it can be demonstrated that a few types of anemia were due to toxic or parasitic destruction of red cells (septicemia, drugs, malaria), it was assumed that all other forms of anemia must be due to some hemolytic toxin procuced in the intestinal tract, kidneys, tumor growth, etc.
>
> It is almost impossible for physicians to give up these hypothetical toxins which they have treasured for many years, about which volumes have been written. Yet let us attempt to put them aside for a moment and look at a large group of interesting anemias as due to the *lack of something*. We may consider the anemias associated with tumors or nephritis or malnutrition and intestinal

disturbances. It may be permissible to assume that in the anemia of cancer cachexia we are dealing with a default of hemoglobin building material which perhaps is absorbed by the more vigorous and rapidly growing tumor cells. Or again, with intestinal stricture or general malnutrition, we may find a severe anemia due to *lack* of materials unabsorved from the intestinal tract. Again, we may look at the anemia of nephritis as due to faulty conservation of pigment material and we may assume that the diseased kindeys fail in this function as in other excretory ones.

Pernicious anemia is the stronghold of those who believe in toxic red-cell destruction as the essential etiologic factor. A few years ago we ventured the heretical belief that in this much-studied disease there was a *lack* of stroma building material but a great excess of all sorts of pigment and pigment-building material. The important observations of Minot and his collaborators may be interpreted as evidence in favor of a *lack* of a stroma-producing substance so that the pernicious anemia may prove to be a *deficiency disease*. It it difficult to reconcile the prompt remission in pernicious anemia due to liver feeding with a causative agent in the form of an intestinal toxin.

The anemia associated with bothriocephalus infections, which is often called pernicious anemia, has long been cited as the real proof of the toxic etiology of pernicious anemia. Yet when we examine the actual fabric of proof it is indeed a tenuous structure. This evidence has been recently reviewed carefully by Meulengracht and the interested reader is referred to his paper. He reviews all the known facts and admits that no direct evidence can be furnished for any demonstrable toxic substances in the bothriocephalus anemias, yet he concludes that pernicious anemia is due to an *obscure intestinal intoxication*. One can take each of his admirable deductions and use it with force *to support the theory that pernicious anemia is due to lack of something*.

We believe it will be profitable to reexamine all of these and search for a possible deficiency factor rather than for the elusive toxin. We believe it is not open to debate but may be accepted as established that simple anemias due to loss of blood can best be treated by means of diet therapy. Pernicious anemia has been shown to be amenable to diet therapy. Why not examine many other obscure anemias and marrow diseases for a possible deficiency factor? At least some interesting data will accumulate and

may lead to a better understanding of a puzzling but important disease complex.

Esta ultima pergunta do autor foi respondida por inumeros pesquizadores nos anos subsequentes, tendo Witts (15) recentemente feito uma completa revisão das causas e dos processos intimos de diversas anemias. Deste ultimo trabalho retiramos as seguintes passagens:

« In this second lecture I propose to discuse the anemias which results from disturbances of nutrition and disorder of the alimentary tract. They form a group which impresses both by its size and its unity. It is my opinion that all are of nutritional origin. The normal human diet contains substances which are necessary for the maturation of normoblast into erythrocyte, such as vitamin C, thyroxin, iron, and traces of other minerals. Animal experiments suggest that food substances are also necessary for the development of the megaloblasts from the reticulo-endothelium of the marrow, and their absence leads to aplasia. Anaemia arises whether these substances are not supplied with the diet or whether they are not absorved in digestion. The anaemia is due to diminished blood formation or anhaemopoiesis, and according to the level at which haemopoiesis is arrested, the marrow may be normoblastic, megaloblastic, or aplastic.

Depois das idéas de Whipple, varias anemias tiveram uma explicação na carencia de principios hematopoieticos, e Witts descreve a anemia nutritiva das crianças como produzida por carencia de ferro, a anemia do escorbuto por deficiencia de vitamina C, anemia nutritiva tropical como sendo o resultado de uma multipla deficiencia, a anemia perniciosa por carencia dos principios ou do principio hematopoietico do figado, as anemias encontradas nas perturbações de secreção gastrica, nas doenças dos intestinos como estenose, ulceras e parasitos, (cita sómente a anemia botriocefalica), diarréa gordurosa, doenças do cecum, diarréa quilosa, diarréa pancreatogena, fistula gastro-colica como tambem nas ressecções intestinais, como carencias isoladas ou multiplas, causadas todas por deficiencias de digestão dos principios hematopoieticos; a anemia da pelagra por deficiencia de vitamina B e finalmente a anemia das doenças da tireoide por carencia de tiroxina.

A anemia ancilostomotica, entretanto, não foi considerada neste artigo e na verdade, as idéas mais modernas nesta helmintose ainda giravam em torno das duas classicas doutrinas — teorias toxica e hemorragica.

III. — PATOGENIA DA ANEMIA ANCILOSTOMOTICA

É, em verdade, extranhavel que fatos tão analogos aos observados na ancilostomose, já constatados em 1890, e perfeitamente verificados e explicados por Whipple em 1928, não tivessem levado os pesquizadores a procurar um mecanismo semelhante para a anemia uncinariotica, e a reconhecer quais as deficiencias de alimentação alterando a hematopoiese nessa doença.

A nosso vêr, temos neste caso um exemplo frisante do papel paralisante sôbre o progresso dos conhecimentos, de uma concepção errada, prematura, sem uma base experimental solida, mas que, pela comodidade aparente de explicar certos fatos, tomou um largo incremento entre os tropicalistas e chegou a ser a doutrina mais aceita, nestes ultimos tempos, mesmo entre os especialistas da questão. Queremos referir-nos á uma pretensa existencia de toxinas, que secretadas pelos helmintos, agiriam sôbre o sangue destruindo-o, ou sôbre a medula ossea paralisando-a ou alterando-a profundamente. Autoridades como Langen, Fülleborn, Morawitz, Itami, Flu e mesmo Whipple (16) (toxinas provenientes da flora intestinal), antes de suas pesquizas de 1928, levaram esta doutrina a todos os tratados de Medicina Tropical, o que, por se tratar de uma teoria sôbre a patogenia, contaminou todas as noções relativas a essa verminose.

Esta noção era tão incutida nos espiritos, que o autor japonez Kobayashi (17), em 1929, apesar de constatar o efeito quasi nulo da eliminação dos helmintos sôbre a anemia e verificar a ação surpreendente do ferro nesta doença (o que evidentemente levaria qualquer pesquizador, sem uma idéa preconcebida, á noção de deficiencia de um principio hemopoietico), refere-se á causa da anemia nesta helmintose, em citações como as seguintes:

> « . . . qui a sa raison probable dans la diminuition de l'excitation de l'hematopoiese par les toxines parasitaires d'ou un léger affaiblissement de la capacité regénérative du sang ».
>
> « La resistence des hématies est presque la même qu'avant les cures vermifuges. Par conséquent je suppose que l'influence des toxines continue pendent ce temps ».

Que a toxina permanecesse ativa no organismo, mesmo após eliminação dos helmintos que a secretavam, era uma das muitas hipo-

teses necessarias á manutenção desta teoria. O acumulo de hipoteses é um indicio seguro da falencia proxima de qualquer teoria.

Uma das criticas mais perfeitas, sôbre a teoria toxica, foi feita modernamente por um dos seus antigos partidarios, Langen, um dos que mais têm se preocupado especialmente com a patogenia nesta doença.

> « Até certo ponto tem valor a teoria hemorragica, pois ninguem nega que determinada quantidade de sangue se perde pelo intestino, mas as teorias que se baseiam sôbre existencia de toxinas estão todas ainda em pura hipotese; até agora ninguem conseguiu verificar esta substancia que dizem ser a causadora da anemia da ancilostomose ».
>
> « Porém, por bons motivos, cremos que as substancias extraidas do ancilostomo e produtoras de anemia em animais nada têm que ver, pelo menos diretamente, com a anemia observada na ancilostomose ».
>
> « Em nenhuma outra molestia do sangue conseguiu-se até hoje verificar uma substancia semelhante. A idéa de toxina vem da bacteriologia e sem mais exame transportou-se esta idéa para a hematologia ».
>
> « Resumindo a questão da teoria toxica como causa da anemia da ancilostomose, podemos afirmar que ela se baseia exclusivamente em argumentos clinicos, porém ainda não foi fornecida qualquer prova puramente experimental ».

Impressionados ficamos com os resultados de Kobayashi, que pela primeira vez mostrou a pouca influencia para o quadro sanguineo da eliminação dos helmintos parasitos. A cura da anemia independente da expulsão dos vermes, nos fez procurar interpretar os fatos, já observados nesta doença, como provenientes da carencia de uma substancia necessaria á hemo-formação normal.

Encontrando varios fatos, que pela carencia referida podiam ser explicados, e que até então eram obscuros e constituiam ponto de divergencia entre os autores, admitimos em uma nota anterior (18), a titulo de hipotese, uma relação causal entre um fator hematopoietico alimentar em deficiencia e a anemia ancilostomotica. Fomos mesmo levados a crer, por fatos que agora tornaram-se mais numerosos, mais importantes e mais demonstrativos, que não havia uma deficiencia de fatores, mas sim de um unico fator, pelo menos de um unico fator primordial, que acreditáramos ser o ferro.

No mesmo mês de nossa publicação*, foi dado a publicidade o artigo de Rhoads e Castle (8), no qual dizem estes autores que os fatos por eles observados, indicavam como fatores mais importantes na etiologia dessa doença as perturbações gastro-intestinais e uma deficiencia de alimentação. Fazem entrar a anemia ancilostomotica nas anemias por deficiencia quando escrevem:

> « Since it was demonstrated that the intramuscular injection of red blood cells into these patients produced increased blood formation, it is logical to assume that the effect of blood lose produced by the hookworm may be significant as a loss of potential hematopoietic *factors* leading to defective blood formation ».

Ottenberg (19), beseado no trabalho acima, afirma:

> « That continued anemias due to simple blood loss is essentially an iron deficiency is now recognized ».

Entretanto, parece-nos que em se tratando da anemia ancilostomotica, na qual um outro ponto de vista muito diverso sempre foi considerado, uma deficiencia, uma noção pura e simples de carencia, deveria ter uma documentação mais larga e em mais variados fatos, para

---

* O Dr. Périssé (« Folha Med. », 1933, 14, 473), referindo-se a um nosso trabalho, afirma que além de confirmarmos as experiencias de Kobayashi (o que aliás está expresso na nossa nota), repetimos as de Rhoads e Castle. A minucia das datas apresentadas relativas aos trabalhos citados, só poderá ser interpretada como uma advertencia, por não termos assinalado estes ultimos autores. Este ponto deverá ser elucidado convenientemente em vista das conclusões de Ottenberg, a respeito dos trabalhos de Rhoads e Castle.

O artigo em questão foi apresentado em maio de 1932 no « Proceedings of the twenty-fourth annual meeting of the American Society of Clinical Investigation Hel in Atlantic » e sómente dado á publicidade em julho do mesmo ano no « Journal of Clinical Investigation ». A publicação deu-se portanto, no mesmo mês da nossa primeira nota, que aliás, foi feita em uma revista semanal, logo na primeira semana do mês (2 julho). Parece-nos evidente que, para efeito de prioridade, só poderá ter valor a data de publicação, pois no caso contrario, não se poderá jamais ter segurança de prioridade em qualquer trabalho. Como exemplo citaremos a justa praxe sempre obedecida em questões de zoologia, unico ramo da ciencia em que se acha regulamentado o assunto de prioridade.

O ponto que julgamos haver assinalado em primeiro lugar é referente á interpretação patogenica da anemia ancilostomotica, que afirmamos e procuramos demonstrar com variados fatos ser de causa carencial (carencia de ferro). O unico autor que interpretou essa anemia como devida a uma carencia marcial foi Ottenberg (1933), baseado no citado trabalho de Rhoads e Castle. Não temos duvida, portanto, em afirmar que o conceito inicial estabelecendo as relações entre a anemia na ancilostomose e a carencia de ferro foi por nós formulado.

Em verdade, Rhoads e nós realisamos pesquisas ao mesmo tempo, sobre o mesmo assunto em regiões diferentes, e chegamos a conclusões, até certo ponto, analogas.

se poder afirmar que, nesta doença, uma perda continuada de sangue provoque uma deficiencia essencial de ferro.

De nossos trabalhos, ou dos trabalhos de Rhoads e Castle, de modo algum póde-se admitir que todas as anemias, devidas a simples perda de sangue, sejam essencialmente atribuiveis a uma deficiencia de ferro, e nem tão pouco que a anemia ancilostomotica seja causada tão sómente por uma simples perda continuada de sangue.

Vimos acima a prudencia dos conceitos emitidos por Rhoads e Castle, *que não se referem diretamente a uma carencia de ferro*, mas sim a uma carencia de fatores (*fatores e não fator*) potenciais hematopoieticos.

Tambem nós admitimos, a titulo de simples hipotese, que a anemia ancilostomotica, até então tida como efeito de uma ação biologica direta de helmintos parasitos intestinais (toxinas, hemolisinas, destruição do sangue ou da medula ossea, hemorragias, etc. . . .), fôsse encarada como uma simples carencia de uma determinada substancia.

Em seguida, procuramos fundamentar a nossa hipotese em verificações experimentais que a autorizassem, verificações estas que se referem:

1.°) — Á histopatologia da medula ossea.
Sabe-se que nas anemias provocadas experimentalmente por carencia de ferro, a medula ossea apresenta-se intensamente hiperplasica, dominando, entre as celulas da série vermelha, o eritroblasto ortocromatico.
Nas anemias provocadas por toxinas, ou anemias devidas a destruição da medula ossea, este orgão apresenta-se com zonas de degenerações hemorragicas, ou mesmo necrosadas, e com diminuto número de celulas.

2.°) — Ás modificações sanguineas, pela eliminação do helminto, sem qualquer outro medicamento.

3.°) — Ás modificações sanguineas, pela administração de ferro, sem a eliminação dos helmintos.

4.°) — Á influencia relativa dos dois fatores (ferro e helminto). Este ponto esta relacionado com á possibilidade de intensa infestação sem anemia, ou da existencia de anemia com uma pequena infestação ou mesmo sem infestação.

5.°) — Á verificar se uma anemia experimental por carencia de ferro é semelhante a observada na ancilostomose.

6.º) — A verificar se a ação do ferro administrado não é uma ação medicamentosa simples, isto é, uma ação que seja antagonica a do helminto.
Impõe-se, para o estudo deste ultimo ponto, a dosagem do ferro nos orgãos principais de seu metabolismo (baço e figado).

Em alguns destes pontos fundamentais é que está concretizada a nossa contribuição ao assunto. A histopatologia da medula ossea foi por nós publicada em trabalho anterior (20), os assuntos referidos nos itens 2.º e 3.º fazem parte de estudos em via de conclusão, e do item 4.º é objeto da presente publicação.

Quanto aos assuntos dos itens 5.º e 6.º foram aproveitados pelos autores que deles se ocuparam, para documentar doutrinas inteiramente diversas, não estando relacionados com qualquer noção de carencia. Por isso, pretendemos reuni-los com os fatos por nós verificados, em um artigo de conjunto, após a publicação destes ultimos.

OBSERVAÇÕES

As observações que se seguem são de casos de ancilostomose, com intensa anemia e intensa infestação, transformados, mediante administração continuada de ferro, em portadores de parasitos. Apesar de continuarem intensamente infestados, nestes individuos havia desaparecido toda e qualquer perturbação da saúde.

Nesta questão, julgamos de maior importancia, para o valôr do resultado, a demora da observação do que um grande número de casos apenas acompanhados durante curto praso. Daí o termos escolhido sómente cinco doentes, mas prolongado o estudo de 5 mêses a um ano.

Por se tratar de casos perfeitamente caracterisados clinicamente, julgamos dispensavel um exame minucioso e completo anterior ao tratamento, tal como foi feito após a cura da anemia.

Dêstes cinco casos, dois eram de ancilostomose pura, outros dois apresentaram a reação de Wassermann positiva e o último era um caso mixto de ancilostomose e malaria maligna, que durante a observação adoeceu gravemente com uma pneumonia lobar.

Os resultados, semelhantes, em todos estes casos, mostram que a anemia ancilostomotica é corrigida pelos sais de ferro, mesmo na intercorrencia de outras doenças, e ainda com a permanencia do helminto

no intestino. A reparação, por vezes integral, do sangue efétivou-se em tais condições.

Observação n. 1:

Manoel, 11 anos.

Exame do doente (26-9-32): — Chegou ao hospital em estado de adiantada fraqueza. Mucosas visiveis inteiramente descoradas, grande edêma das palpebras e membros inferiores (Ver figs. 1 e 2). Sôpro mesosistolico audivel em toda area cardiaca. Figado e baço não aumentados de volume. Geofagia.

Exame de fezes: — Presença de numerosos ovos de necator e de ascaris.

Exame do sangue: — Ver quadro I na data 26-IX-32.

Este doente foi conservado em uma dieta pobre em ferro (arroz, macarrão, batata e leite), e medicado com ferro reduzido na dóse de 3 grs. diarias. Com 11 dias de tratamento o edêma desaparecera quasi completamente (Figs. 3 e 4), e o sangue apresentára já sinais de regeneração (ver quadro 1 na data 8-X-32). Com 2 mêses de tratamento (28-XI-32), apresentava um aspeto sanguineo bastante melhorado, permanecendo apenas ligeira anemia; apesar disso, notou-se o desaparecimento completo do edêma, da perversão do apetite (geofagia), e de qualquer sensação subjetiva de doeença.

Permaneceu neste estado, melhorando ainda mais, durante 3 mêses (2-III-933), apesar de uma dieta incompleta e da permanencia dos parasitos no intestino como demonstra o exame de fezes abaixo.

Exame de fezes (2-III-933): Numerosos ovos de necator e de ascaris.

Pesquiza de sangue nas fezes (Reação de Weber): positiva.

Na verdade, êste caso não pode ser considerado como uma transformação de um doente em um portador de parasitos, pois as cifras sanguineas não são completamente normais. Entretanto, as modificações intensas, principalmente o desaparecimento rapido do edêma e a permanencia durante 3 mêses de um aspeto sanguineo pouco abaixo do normal, apesar da dieta incompleta, trazem uma forte documentação para o mecanismo patogenico desta helmintose.

Quadro 1

	Data	Ht. mmc.	Hb. o/o	Hb. grs. 100 cc.	Hematocrito	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Saturação	
11 dias	26-9-32	1,34	13	1,8	7	52	13,4	25	Ferro reduzido, 3 grs. diarias. Dieta incompleta
2 mezes	8-10-32	2,22	34	4,7	—	—	21,2	—	
	28-11-32	3,75	69	9,5	30	80	25,2	32	
3 mezes	2-3-33	4,82	81	11,2	37	77	23,2	30	

Observação n.º 2:

Benidita, 10 anos.

Exame da doente: — Fraqueza geral muito acentuada. Mucosas visiveis descoradas totalmente. Edêma das palpebras, face e membros inferiores. Sôpro mesosistolico audivel em toda área cardiaca. Dispnéa de esfôrço. Inapetencia. Geofagia. Constipação. Baço e figado não aumentados de volume.

Exame de fezes: — Presença de numerosos ovos de ancilostomo.

Reação de Wassermann: — Positiva.

Exame do sangue: — Ver quadro II na data 25-IX-933.

Quadro 2

	Data	Ht. mmc.	Hb. o/o	Hb. grs. 100 cc.	Hematocrito	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Saturação	
1 mez e 10 dias	25-9-33	2,52	20	2,7	14	56	10,9	20	Sulfato ferroso amoniacal, 1 gr. diaria. Dieta sem carne.
2 mezes	4-11-33	4,10	69	9,5	31	76	23,2	30,5	Idem. Dieta comum
3 mezes	3-1-34	4,78	78	10,7	34	71	22,5	32	Idem 0,2 gr. diarias. Dieta comum
	3-4-34	4,74	77	10,6	35	74	22,4	30	Idem 0,05 gr. diarias. Dieta comum
1 mez	3-5-34	4,10	65	9	33	80	21,9	27	
1 mez e 10 dias	12-6-34	4,70	74	10,2	36	77	21,8	28,5	Idem 1 gr. diaria.

No primeiro periodo de tratamento a doente foi conservada em uma dieta comum, porém, sem carne. Administrou-se sulfato ferroso amoniacal na dóse de 1 gr. diaria. No segundo periodo (de 4-IX-933 a 3-IV-934), a dieta foi completa. Após um mês e dez dias de tratamento, o aspeto do sangue de muito se modificou, apresentando sómente uma baixa di-

minuta das cifras normais. Este aspeto foi melhorado e depois conservado durante 5 mêses. No terceiro periodo (4-I a 3-IV-934) foi administrado sómente 0,2 gr. de sulfato ferro amoniacal. No quarto periodo (4-IV a 5-V-934) foi administrado 0,05 gr. do mesmo sal e no ultimo periodo 3-V-934 a 12-VI-934) novamente 1 gr. diaria.

Observação n.º 3:

Charneca, 55 anos.

Exame do doente: — Grande edêma dos membros inferiores. Mucosas visiveis completamente descoradas. Sôpro mesosistolico audivel em todos os fócos. Ritmo de galope. Figado não aumentado de volume. Baço palpavel.

Exame de fezes: — Presença de numerosos ovos de necator e de ascaris.

Reação de Wassermann: — Negativa.

Pesquiza de hematozoarios: — Presença de aneis de plasmodium falciparum.

Exame do sangue: — Vêr quadro 3 na data 16-VI-933.

No primeiro periodo de observação (16-VI-933 a 11-IX-933), foi administrado cloridrato de quinino e sulfato ferroso amoniacal, nas dóses respetivamente de 1,5 a 0,4 grs. diarias. Nêste periodo o doente foi acometido de uma forte pneumonia lobar. No fim deste tempo (aproximadamente 3 mêses), suspendeu-se o quinino, e as medicações sintomaticas da pneumonia, pois êste doente achava-se curado das doenças que exigiram tal medicação. O exame de fezes, entretanto, mostrou ainda a permanencia de um número de helmintos consideravel.

O sulfato ferroso amoniacal foi administrado na dóse de 0,4 gr. por dia até a data de 20-VII-933, depois do que passou a ser de 0,8 gr. por dia. Com esta última dosagem, mantiveram-se as cifras sanguineas normais durante 5 mêses e 20 dias, depois do que a observação não poude continuar, porque o doente exigiu alta.

Quadro 3

	Data	Ht. mmc.	Hb. o/o	Hb. grs. 100 cc.	Hematocrito	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Saturação	
3 mezes	16-6-33	1,51	16	2,2	9	59	14,4	24,5	Sulfato ferroso amoniacal 0,8 grs diarias.
5 mezes e 20 dias	11-9-33	4,39	67	9,2	31	70	21	29,5	
	2-3-34	5,15	82	11,3	38	74	22	30	Dieta commum

Observação n.º 4:

Oscar, 8 anos.

Exame do doente (1-IX-933): — Mucosas visiveis descoradas. Edêmas das palpebras e dos membros inferiores. Sôpro mesosistolico. Batimentos dos vasos cervicais. Figado e baço não aumentados de volume.

Exame de fezes: — Numerosos ovos de ancilostomo e raros de tricocefalo.

Reação de Stern (Sifilis): — Positiva.

Exame do sangue: — Vêr quadro 4, na data 31-VIII-933.

Administrou-se sulfato ferroso amoniacal na dóse de 1 gr. diaria, conservando-se o doente em uma dieta completa, habitual. Após 21 dias de tratamento, apresentou um aspeto sanguineo proximo ao normal, completo desaparecimento dos edêmas e magnifica disposição geral. Este aspeto foi conservado ate 28-XII-933 (aproximadamente tres mêses), depois do que administrou-se sómente 0,2 gr. de sulfato ferroso amoniacal, isto é, uma dóse cinco vezes menor que a inicial. Apesar disso, o aspeto hematologico conservou-se até 3-IV-934 (3 mêses e cinco dias). No periodo seguinte (4-IV-934 a 4-V-934), administrou-se sómente 0,05 gr. de sulfato ferro amoniacal. No ultimo periodo administrou-se novamente 1 gr. do mesmo sal de ferro (5-V-934 a 12-VI-934).

Quadro 4

	Data	Ht. mmc.	Hb. o/o	Hb. grs. 100 cc.	Hematocrito	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Saturação	
21 dias	31-8-33	2,53	23	3,2	14	56	12,7	23	Sulfato ferroso amoniacal, 1 gr. diaria. Dieta comum.
3 mezes	22-8-33	3,96	72	9,9	33	83	25,1	30	
3 m. 5 dias	28-12-33	4,70	79	10,9	35	75	23,2	31	Idem 0,2 grs. diarias. Dieta comum.
1 mez	3-4-34	4,78	77	10,6	36	75	22,2	29,5	Idem 0,05 grs. diarias. Dieta comum
1 mez e 10 dias	3-5-34	4,55	70	9,6	35	77	21,2	27,5	
	12-6-34	4,46	76	10,5	35,5	80	23,6	30	Idem 1 gr. diaria.

Observação n.º 5:

Arnaldo, 25 anos.

Exame do doente (3-VI-933): — Fraqueza geral. Tonteiras, Cefaléa. Mucosas visiveis descoradas. Sôpro mesosistolico. Baço e figado não aumentados de volume.

Exame de fezes: — Presença de numerosissimos ovos de ancilostomo.
Reação de Wassermann: — Negativa.
Exame do sangue: — Ver quadro 5 na data 3-VI-933.

O primeiro periodo de observação foi feito conservando-se o doente em uma dieta habitual. Administrou-se sulfato ferroso amoniacal na dóse de 0,6 gr. por dia. Este periodo é compreendido entre os dias 5-VI-933 a 5-IX-933 (3 mêses), após o qual o aspeto sanguineo e o estado geral do doente póde ser considerado como praticamente normal. O segundo periodo vai de 6-IX-933 a 29-XI-933 (dois mêses e treze dias), no qual êste aspeto normal foi conservado apesar da permanencia dos vermes. O terceiro periodo vai de 30-XI-933 a 3-IV-934 (4 mêses), no qual êste mesmo aspeto normal foi conservado sómente com a administração de 0,3 gr. de sulfato ferroso amoniacal. No último periodo (4-IV-934 a 14-VII-934), portanto, 3 mêses e 10 dias, foi suspensa a administração de ferro e conservado o paciente em uma dieta rica neste metal (2 bifes mal passados e um ovo por dia além da dieta habitual).

Quadro 5

	Data	Ht. mmc.	Hb. o/o	Hb. grs. 100 cc.	Hematocrito	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Saturação	
3 mezes	3-6-33	3,40	30	4,1	17	50	12,2	24	Sulfato ferroso amoniacal, 0,6 grs. diarias. Dieta comum.
2 mezes e 13 dias	5-9-33	4,88	83	11,4	38	78	23,4	30	
4 mezes	29-11-33	4,85	88	12,1	36,5	75	25	33	Idem 0,3 grs. diarias. Dieta comum.
3 mezes e 10 dias	3-4-34	4,84	94	13	38	79	26,5	34	
	14-7-34	4,95	94	13	41	83	26,2	32	Sem medicação marcial. Dieta rica em ferro.

EXAME RADIOLOGICO E ELETROCARDIOGRAFICO

(*Contribuição devida ao Dr. E. Chagas*).

Nas obs. 1, 3 e 5 foram feitos exames antes e depois do tratamento, emquanto que nas obs. 2 e 4 foi feito sómente um só exame durante o periodo de manutenção da cura.

Obs. 1: — Manoel.

Teleradiografia a trcs metros (Torax): — Grande aumento da area cardiaca. Dilatação de todas as cavidades do coração. Diametro longitudinal 14,5. Diametro transversal 13,0. Coração globoso. Alargamento

do pediculo vascular da base. Pulmões de aspeto anatomoradiologico normal (1-X-932) (Fig. 5). Consideravel diminuição da área do coração. Diametro longitudinal 11.0. Diametro transversal 10,5. Pediculo vascular da base normal. Pulmões de aspeto anatomoradiologico normal (24-X-932). Aumento muito discreto da área cardiaca. Diametro longitudinal 11.0. Diareita. Pulmões de aspeto anatomoradiologico normal (1-XI-933) (Fig. 7).

Electrocardiogramas (27-IX-932): — Taquicardia total. Voltagem muito baixa da onda T nas três derivações. Preponderancia electrica do ventriculo esquerdo (Fig. 6).

28-IV-933: — Preponderancia electrica do ventriculo esquerdo. Onda T normal (aumentada mesmo). Aritmía total respiratoria (Fig. 8).

Conclusão: — Os primeiros exames revelam uma dilatação cardiaca consideravel acompanhada de deficiencia funcional revelada pelo electrocardiograma. Os exames ultimos mostram a existencia de uma distonía vagosimpatica com bôa função do coração.

Obs. 2: — Benidita.

Teleradiografia a tres metros (Torax): — Mostra um coração globoso com aumento sensivel de todos os diametros (longitudinal 12,0 e transversal 10,5). O bordo esquerdo do coração (contorno correspondente ao ventriculo, é sobremodo acentuado). Os pulmões têm o aspeto anatomoradiologico normal.

Electrocardiograma: — Rítmo auriculo-ventricular concordante e homotopico. Condução normal. Leve deformação da linha S-T II. Taquicardia total.

Conclusão: — Dilatação cardiaca. O significado da deformação da linha S-T é obscuro nas crianças.

Obs. 3: — Charneca.

Teleradiografias a tres metros (Torax): — A primeira 30-VIII-933) mostra um alongamento consideravel da aorta que é tambem opacificada e moderadamente dilatada. O coração tem a fórma achatada com aumento de diametro transversal (13,5). O seio costo-frenico esquerdo é velado mas não ha signal de derrame liquido. A segunda mostra (12-III-934) os mesmos signais relativos á aorta e o coração com a fórma não mais achatada e os diametros normais (longitudinal 14,5 e transversal 12,5). Os pulmões têm o aspeto anatomo-radiologico normal nêste segundo exame.

Electrocardiogramas: — O primeiro (30-VIII-933) mostra um rítmo auriculo-ventricular concordante e homotopico taquicardico com condução

normal e leve preponderancia electrica do ventriculo esquerdo. O segundo (12-III-934) é perfeitamente comparavel ao primeiro, sendo que a taquicardia diminuiu de intensidade, embora persistindo.

Conclusão: — Trata-se de um caso de esclerose aortica (Lues). As modificações do diametro transversal observadas ao primeiro exame nada têm de significativo de qualquer processo miocardico, visto que, nesse momento, o diafragma recalcava consideravelmente o coração para cima. Os signais electrocardiograficos estão de acôrdo com o processo aortico.

Obs. 4: — **Oscar.**

Teleradiografia a tres metros (Torax): — Aumento muito dicreto de todos os diametros do coração. Diametro longitudinal 9,5 e transversal 8,8.

Electrocardiograma: — Rítmo auriculo-ventricular concordante e homotopico. P-R-II = 0,16, R-T-II = 0,32, R-S-II = 0,06.

Conclusão: — Leve aumento global do coração (dilatação?).

Obs. 5: — **Arnaldo.**

Teleradiografia a quatro metros (Torax): — A primeira (5-IV-933) mostra um alongamento da aorta que não é nem opacificada nem dilatada. O coração tem o contorno esquerdo (porção correspondente ao ventriculo esquerdo) levemente acentuado (aumento do ventriculo esquerdo). O diametro longitudinal é elevemente aumentado (13,5). Os pulmões têm o aspeto anatomoradiologico normal. A segunda (12-III-934) tem o mesmo aspeto que a primeira.

Electrocardiogramas: — O primeiro (24-IV-933) mostra um rítmo auriculo ventricular concordante e homotopico taquicardiaco. A condução é normal e ha uma pequena deformação do espaço S-T-I, II, III. O segundo tem o mesmo aspeto do promeiro.

Conclusão: — Esclerose aortica e possivel esclerose miocardica inicial. Os sinais cardiacos radiologicos e electrocardiograficos falam em favor de um processo cronico cardio-aortico.

No quadro VI resumimos as observações dos quatro ultimos casos, feitas nos periodos de manutenção da cura pelo ferro, isto é, no periodo durante o qual os pacientes podem ser considerados como portadores de necatores. Este quadro deve ser interpretado de maneira muito superficial, pois os dados apresentados como normais, o são de um modo muito geral; êles compreendem as cifras mais baixas normais na mu-

lher e as mais altas normais no homem. Os dados apresentados como caracteristicos da ancilostomose, são os encontrados por nós ou por varios outros autores, nos casos de maior gravidade.

Os metodos empregados nos exames descritos no quadro VI são citados a seguir.

A numeração das hematias e leucocitos foi feita com pipeta de contagem comum e camara de Neubauer. A hemoglobina foi dosada no aparelho de Sahli, transformando-se êste pigmento com acido cloridrico decinormal, em cloridrato de hematina. O hematocrito empregado, foi o microhematocrito de Van-Allen, com a técnica aconselhada por êste autor. Os indices fôram calculados segundo as publicações de Wintrobe. A numeração das plaquetas foi obtida, verificando-se a relação numerica com as hematias em esfregaços. Para a determinação da contagem especifica dos leucocitos, observou-se em cada doente, 400 destas celulas. O tempo de coagulação foi tomado colocando-se o sangue em vidro de relogio e verificando-se de trinta em trinta segundos a formação de coagulo; o tempo de hemorragia foi observado segundo a técnica de Ducke, e a viscosidade com o viscosimetro de Hess. Na resistencia globular, empregamos um processo especial, do qual daremos descrição detalhada em outro trabalho. Na verificação da percentagem de reticulocitos, usámos a coloração vital com azul cresil brilhante, e em seguida corámos com o May-Grünwald. A dosagem de proteinas foi feita com a técnica de Reiss, com refratometro de Abbe-Zeiss e a dosagem de lecitina com um metodo mixto (Extração com técnica de Bloor e dosagem do fósforo pela técnica de Fiske e Subbarow). A lecitina foi calculada pelos valores em fosforo. O número de ovos nas fézes foi verificado pelo processo de Stoll.

INTERPRETAÇÃO

Na *Obs. 1*, a medicação marcial em grandes dóses produziu em 11 dias uma notavel melhora no estado geral e principalmente nos edêmas (ver figuras): com 2 mêses e 11 dias provocou a cura clinica do doente e a manteve por mais três mêses. O exame de fezes mostrou que no decurso da observação o número de parasitos não diminuiu.

Na *Obs. 2*, a administração do sulfato ferroso amoniacal, na dóse de 1 gr. diaria, produziu a cura clinica em 1 mês e 10 dias, conservando este estado por mais 2 mêses. Uma dóse cinco vezes menor (0,2 gr. por dia) manteve ainda as cifras sanguineas durante mais 3 mêses. A administração de uma dóse quatro vezes menor que a ultima (0,05 gr. por dia), apesar de evitar uma queda brusca dos indices hematicos

	Edade (anos)	Hematias mmc. (Milhões)	Hemogl. em grs.	Hematocrito o/o	Indices			Leucocitos mmc. (mil)	Plaqueta mmc. (m
					Volume, uc.	Hemogl. yy	Saturação, o/o		
NORMAL		4,4-5,3	11-13	35-44	80-87	24-26	30-32	6,5-7,5	200-30
Obs. 2 - Benedicta	10	4,75	11	37	78	23,2	30	12,0	125
Obs. 3 - Charneca	55	5,15	11,3	38	74	22	30	7,2	136
Obs. 4 - Oscar	8	4,60	11	36	78	24	31	7,6	212
Obs. 5 - Arnaldo	25	4,85	12,2	38	78	25,2	32	6,9	150
Casos graves de ancilostomose		1,5-2.5	2-4	7-15	50-60	10-14	20-22	6,5-10.	

Quadro 6

cosidade	Resistencia globular			Eritrocitometria. (Diametro em micra, resultado por cento)						Reticulocitos o/o	Prot no só por
	Minima	Media	Maxima	5,17	6,08	6,88	7,56	8,22	8,80		
3,5-4,5	44	36	24	—	2	11	77	9	1	0,5-2	7,5
3,1	40	36	22	—	2	22	72	4	—	1	7,
3,9	44	36	20	—	1	18	72	8	1	0,6	7,
3,6	42	36	20	—	9	40	49	2	2	2,2	8,
3,6	42	36	22	—	1	10	73	12	4	1,4	8,
2-3	44	32-28	14	4	34	33	26	2	1	2-5	6-

Lecitina no sôro	No de ovos por gr. de fezes	Numero de ancilosto-mos elimi-nados	Tempo de cura pratica	Tempo de manutenção com gran-des doses de ferro	Idem com pequenas doses de ferro	Idem com dieta rica em ferro
220-340	—	—	—	—	—	—
350	30.000	730	1 m. e 10 dias	5 mêses	3 mêses	—
260	25.000	—	3 mêses	5 m. e 20 dias	—	—
225	26.000	1.025	21 dias	3 mêses	—	—
220	40.000	Ainda não se administrou ver-mifugos	3 mêses	2 m. e meio	4 mêses	3 mêses e 10 dias
50-70	5 000 em deante	—	—	—	—	—

não conseguiu mante-los durante 1 mês. A administração de 1 gr. durante mais um mês elevou as cifras sanguineas ao estado anterior. A contagem de ovos nas fezes feitas em 21-II-934, 4-V-934 e 13-VI-34, não mostrou grandes variações, acusando a cifra de 35.000 ovos por grama de fezes.

Na *Obs. 3*, a administração de 0,8 gr. de sulfato ferroso amoniacal, na intercorrencia de duas outras entidades morbidas (malaria e pneumonia), conseguiu elevar as cifras sanguineas e produzir a cura clinica da ancilostomose em 3 mêses, e conservou este estado durante 5 mêses e 20 dias. O exame de fezes mostrou sempre grande quantidade de ovos de ancilostomo; a contagem feita em 3-2-934 revelou 25.000 ovos por grama de fezes.

Na *Obs. 4*, a administração de 1 gr. de sulfato ferroso amoniacal produziu a cura sanguinea em 21 dias e a conservou durante mais 3 mêses. Uma dóse cinco vezes menor (0,2 gr. diarios), tambem conservou o mesmo estado por mais 3 mêses, porém a dóse de 0,05 gr. diarios não conseguiu manter as cifras hematicas durante um mês, evitando entretanto uma baixa muito pronunciada. Novamente a administração de 1 gr. do mesmo sal, que faz voltar o estado do sangue á condição anterior. A contagem de ovos nas fezes (3-II-934, 4-V-934 e 13-VI-934) mostrou uma cifra pouco variavel em torno de 26.000 ovos por grama de fezes.

Na *Obs. 5*, a administração 0,6 gr. de sulfato ferroso amoniacal produziu a cura clinica da doença em 3 mêses e a conservou durante mais 2 mêses e 13 dias. A metade da dóse (0,3 gr. diaria), conservou o aspeto hematologico normal por mais 4 mêses, depois do que suspendeu-se a medicação marcial e conservou-se o paciente em uma dieta rica em ferro (dois bifes mal passados e um ovo por dia, além da dieta habitual), sendo observada a manutenção do estado normal do sangue e da saude por mais 2 mêses e 8 dias. Este doente continua em observação. A contagem de ovos de ancilostomo nas fezes (3-II-934, 5-II-934, 4-V-934, 5-V-934, 19-V-934 e 13-IV-934) deu uma média de 40.000 ovos por grama de fezes.

Em conclusão, foi possivel verificar que o sulfato ferroso amoniacal na dóse de 0,6 gr. diarias já é eficiente para o adulto; na dóse de 0,3 gr. mantém no adulto o estado hematico apesar de intensa infestação helmintica; na dóse de 0,2 gr. mantém êste estado hematico normal na criança; na dóse de 0,05 gr. diarios não é eficiente para manter na criança o estado higido. A substituição da medicação marcial por uma dieta rica em ferro é perfeitamente possivel após a normalisação do sangue, para manter o estado higido, mesmo em adultos.

A interpretação do quadro VI, onde se encontram resumidos os dados das quatro últimas observações, nos faz ver varias importantes modificações operadas no sangue pelo ferro assimilado, apesar da permanencia da atividade do helminto parasito.

A primeira verificação é relativa á qualidade da hematia produzida após a administração de ferro. Os indices que nos mostram o volume, a quantidade de hemoglobina e a concentração desta substancia em uma hematia, demonstram que esta celula é formada com caracteres normais (talvez ligeiramente diminuidas no volume). O número destas hematias por milimetro cubico e a percentagem em hemoglobina estão sempre muitissimo proximos ou mesmo dentro dos limites normais. O número das plaquetas está ligeiramente diminuido, porém sem uma baixa realmente, notavel, isto é, patologica. O tempo de coagulação e de hemorragia, e a viscosidade do sangue estão sempre entre os limites normais e em raros casos quasi normais. A mensuração do diametro das hematias mostrou uma formula muito proxima á normal nas Obs. 2, 3 e 5, emquanto que na Obs. 4 verificou-se ainda uma ligeira tendencia a microcitose. A resistencia das hematias á soluções hipotonicas de cloreto de sodio, que na ancilostomose está sempre aumentada, mostrou nêstes individuos cifras inteiramente normais.

Acima relatamos a importancia dada por Langen a um disturbio no metabolismo dos lipoides e gorduras, na genese da anemia. Como vimos antes, êste autor assinala que estas substancias no organismo dependem de modo estrito da alimentação. Uma carencia de uma destas substancias na alimentação, vem sempre acompanhada de uma carencia da outra. Porém como a lecitina, rapidamente se transforma nos processos metabolicos, emquanto que a colesterina permanece estavel, a pobreza destas substancias nos alimentos, provoca sempre uma carencia simplesmente de lecitina.

Langen observa que no sangue da ancilostomose o coeficiente licitico está sempre aumentado, devido a deficiencia de lecitina.

O. Oliveira (27), citando um trabalho de J. Villela, publica os seguintes resultados:

Quadro 7

	N.º de Casos	Hb o/o	Ext. lipoidico total (o/o em 100 cc. de sangue total)	Ac. gordurosos	Colesterina	Coef. lipocitico
NORMAL	8	80	0,392	0,281	0,111	0,39
ANCILOSTOMOSE	9	—	0,290	0,174	0,120	0,69

Tal como observa Langen, o trabalho de J. Villela mostra que a colesterina do sangue está aproximadamente normal na ancilostomose, enquanto que, os acidos gordurosos (tal como a lecitina) diminuem, o que faz modificar a constante lipocitica de 0,39 para 0,69.

Queremos assinalar que o coeficiente lipocitico de Mayer e Schaeffer é dado pela relação $\frac{\text{colesterina}}{\text{lecitina}}$ ou pela relação $\frac{\text{colesterina}}{\text{acidos graxos livres}}$. e como a colesterina não varia no sangue ancilostomado, pode-se dósar a lecitina ou os acidos graxos para a verificação do coeficiente acima citado.

O Dr. G. G. Villela, a quem muito agradecemos, dosou a lecitina no plasma dos nossos doentes. Segundo os dados apresentados por numerosos autores, os valores normais de lecitina no plasma são de 175 a 350 mgrs. Os resultados de nossos casos variam de 220 a 350 mgr.

Achamos dispensavel dósar a colesterina nestes casos, pois, como ficou dito acima, esta substancia não sofre alterações quantitativas nesta anemia, bastando a verificação da lecitina, para se poder concluir que apesar da permanencia dos vermes o coeficiente lipocitico volta ao normal: mostrando, assim, que esta alteração é dependente da anemia.

A mesma verificação foi feita quanto á percentagem de proteinas no sôro. Sómente em um doente (Obs. 3) fizemos um exame antes do tratamento. De 6,4 grs. por mil passou a ter no periodo de manutenção 7,3 grs. Nos outros três doentes observamos no periodo de manutenção cifras normais, o que indica um aumento provavel das proteinas totais. Acreditamos que antes do tratamento estes doentes apresentassem uma baixa de proteinas no sôro, baseados em trabalho de G. Villela e C. Teixeira (28), que assinalam sempre uma diminuição nos casos de edêma, sintoma êste sempre presente nos nossos doentes.

Posteriormente, em lugar mais oportuno, comentaremos êste resultado, pelo qual fica bem evidenciado que uma baixa de proteinas no sôro de doentes ancilostomados também é proveniente de carencia de ferro, e não uma causa primaria na genese da anemia.

O exame radiologico do coração, e os electrocardiogramas, foram executados e interpretados pelo Dr. E. Chagas, a quem agradecemos. Excluindo as alterações devidas á sifilis, sómente na Obs. 2, observou-se ainda uma dilatação cardiaca, nos outros três casos verificou-se uma regressão completa ou quasi completa (Obs. 4) das alterações dêste orgão.

Estes são os resultados, que devemos imputar a uma ação direta ou indireta (por formação de hemoglobina) do ferro administrado.

Quanto aos leucocitos, observámos em três casos uma cifra por mmc. dentro dos limites normais, emquanto que em um caso (Obs. 2) notamos uma franca leucocitose. A contagem especifica nos revelou uma

taxa de monocitos normal como tambem de basofilos, porém, notou-se uma diminuição da percentagem dos neutrofilos e principalmente de linfocitos e um aumento por vezes muito consideravel da percentagem de eosinofilos. Este aspecto, aliás, é o encontrado nos casos graves da doença. Tal fato evidencia uma ação direta propria do helminto.

Queremos deixar aqui assinalada uma resposta a um possivel erro de interpretação de nossas opiniões, formuladas em outros artigos. Não é um ponto que afirmamos de modo absoluto que esta eosinofilia seja causada por uma ação local ou por uma ação geral de origem toxica, mas quando negamos a existencia desta substancia, ou a falencia da teoria toxica, queremos apenas dizer que não ha *qualquer toxina produtora de anemia*. Portanto, afirmamos apenas a inexistencia de venenos que agissem sôbre as hematias, ou de maneira geral, sôbre os elementos da série vermelha. Que haja toxinas, ou substancias estranhas ao organismo especificas ao ancilostomo (e os fenomenos alergicos parecem indicar isto), que tenham ação sôbre a série branca, produzindo uma maior formação de eosinofilos, êste fato não indica, e muito menos documenta uma teoria toxica da anemia. Queremos assinalar tambem, que uma eosinofilia não tem qualquer relação conhecida com anemia e é observada nos mais diferentes casos de macroparasitismo, nos quais não ha qualquer perturbação nos elementos da série vermelha.

Em todos os cinco casos, após o tratamento marcial, mesmo quando a recuperação sanguinea era ainda incompleta (hemoglobina com 60 %), nunca observámos qualquer perturbação da saúde (e por isso em alguns casos, consideramos o inicio da manutenção da cura quando os doentes apresentam esta taxa de Hb), nem mesmo disturbios digestivos ou de origem nervosa, já assinalados em outras helmintoses (ascaridiose, tricocefalose). Na evolução da cura, fôram a pouco e pouco desaparecendo a cefaléa, as tonteiras, a sensação de batimentos na cabeça, a fraqueza geral, a indisposição ao trabalho, o edêma, a anorexia e até mesmo, fato estranho, a geofagia. A anorexia de acordo com os resultados referidos, é mais efeito da anemia do que causa primaria da mesma, e este fáto parece mostrar que a infestação pelos helmintos e as perturbações gastro-intestinais que as mesmas acarretam, não têm ação apreciavel sôbre o apetite, que depende tambem da baixa de hemoglobina.

Uma duvida nos ocorreu sôbre a inocuidade de uma administração de ferro em um tão largo tempo. É sabido que êste medicamento em pequenas dóses produz constipação, e que em grandes dóses (Ferro reduzido, 3 grs. diarias), ao contrário, produz diarréa. Nós observamos, sómente no inicio da administração do ferro reduzido em grandes dóses, diarréa e colicas intestinais por vezes violentas. Tal, porém, não acon-

teceu com o sulfato ferroso amoniacal. que na dóse de 1 gr. diaria, não produz qualquer das perturbações entericas assinaladas. Não observamos tambem qualquer efeito danoso do ferro, motivado pelo emprêgo tão continuado. Não se verificando, durante os 10 meses de observação, qualquer anomalia provocada por este medicamento, acreditamos muito provavel, que tal substancia possa ser administrada continuamente, por tempo indeterminado.

DISCUSSÃO

Desde as nossas primeiras observações, sabemos que o repouso e a dieta habitual do hospital em que trabalhamos não têm nenhuma influencia paralisante sôbre o progresso da anemia ou sôbre a vitalidade do helminto parasito. Logo, todas as modificações, tanto do quadro hematico como as de ordem geral, devem ser direta ou indiretamente causadas pela assimilação do ferro administrado ao organismo doente.

É de toda evidencia, e os nossos resultados assim levam a concluir, que a grande maioria dos sintomas clinicos da ancilostomose são decorrentes da anemia, não só porque eles aparecem em qualquer outra anemia de causas diferentes, como tambem dependem diretamente da taxa de hemoglobina, pois vão desaparecendo progressivamente com a cura da discrasia sanguinea.

Nos nossos casos, após a regeneração do sangue, os mais variados exames fôram feitos, com resultados proximos aos normais ou mesmo normais. Nestes doentes a ação patogenica do ancilostomo e a sensação subjetiva da doença haviam inteiramente desaparecido, e êles apresentavam ótima disposição ao trabalho, ou no caso de crianças, ás diversões, tal como acontece nas infestações de macroparasitos inofensivos.

Conseguimos, desta maneira, transformar experimentalmente os doentes em simples portadores de ancilostomo, e assim esclarecer o papel preponderante da alimentação na genese da anemia. Na verdade, analisando-se o tipo de nutrição assinalado pelos autores aqui transcritos, vê-se que nas zonas onde se observam grandes anemias, onde a doença realmente existe, a alimentação é constituida por substancias pobres em ferro, e de outro lado, nas zonas onde ha infestações intensas, sem a sindrome anemica, a alimentação ingerida contém uma grande quantidade deste metal.

Que a nutrição tem uma grande influencia, não só nesta helmintose como tambem, de uma maneira geral, em todo metabolismo sanguineo, é fato constatado por diversos autores. O resultado mais evidente das nossas cinco observações é que a substancia da nutrição que age sôbre o sangue e contraria os efeitos do ancilostomo é o ferro.

Nós não tentámos modificar o quadro sanguineo na ancilostomose,

de início, com uma dieta rica em ferro. Esta tentativa seria certamente negativa, porquanto, o organismo na ancilostomose está, a nosso vêr, em um estado de carencia marcial, isto é, com as reservas de ferro de tanto diminuidas ou mesmo esgotadas que a quantidade de ferro dos alimentos, seria insuficiente na fase inicial da nossa experiencia. Daí a necessidade de uma administração massiça de ferro, e não de miligramos contidos mesmo nas mais ricas alimentações. O caso será diverso depois de recuperada a reserva, porque então as dóses de ferro necessarias vão progressivamente diminuindo e mesmo uma dieta rica em ferro impedirá o desequilibrio do metabolismo. Os casos estudados fundamentam o fato referido de modo nitido, e aliás é desse modo que se deve interpretar a existencia de simples portadores, cuja dieta é sempre rica em ferro.

Flagrantes analogias mostram que a mesma influencia do ferro alimentar é verificada em doenças de outros animais. Assim, Aston (21), na Nova Zelandia, Orr (22) e Gunn (23), no sul da Escossia, Dickinson na Tasmania, Neal e Becker (25) na Florida, demonstraram que certo grão de anemia nos carneiros e nos bois é consequencia de uma deficiencia do ferro alimentar, por carencia dêste elemento nos vegetais, carencia esta devida á pobreza de ferro no sólo de determinadas pastagens. Os animais que aí vivem, alimentando-se de hervas que possuem uma escassa quantidade de ferro, apresentam uma anemia, com caracteristicas semelhantes ás observadas na ancilostomose. Encontramos, pois, nestes casos, exemplo de uma anemia consequente á carencia nos alimentos habituais de um fator hematopoietico.

Na ancilostomose, em que, a nosso vêr, interfere o mesmo fator patogenico, tambem se observa, como acontece na anemia dos bovinos, uma distribuição regional. Nas regiões infestadas, sem anemia, existe sempre uma alimentação rica em ferro, tal como sempre um sólo rico em ferro nas regiões onde o gado vive em condições higidas. Ao contrario, a anemia ancilostomotica é observada sómente em regiões onde a nutrição é deficiente nêste metal, tal como acontece com a anemia daqueles herbivoros.

Os fatos apresentados no presente trabalho mostram, pois, que os helmintos, agentes etiologicos primarios da ancilostomose, podem viver no homem no estado de simples parasitismo inofensivo, ou podem ser reduzidos a êste estado pela administração de ferro ao homem infestado e doente, com o desaparecimento progressivo de todos os sintomas observados clinicamente.

Considerações essenciais, referentes especialmente ao mecanismo intimo da genese da anemia na ancilostomsoe e indicações praticas correlatas.

Da importancia, não só dos fatos aqui apresentados e das verificações por nós realisadas, como ainda de varios outros aspetos reconhecidos nessa verminose, nos veio a concepção de um mecanismo diferente dos até então aceitos na genese da anemia. Havendo admitido (18) uma carencia marcial como causa fundamental da anemia, acreditamos agora que o principal fator ocasional desta carencia esteja em uma deficiencia alimentar. De inicio, teremos que responder e documentar duas perguntas essenciais, que imediatamente ocorrerão:

1) — Póde uma nutrição deficiente provocar por si só uma anemia no homem, de aspeto hematologico identico ao da ancilostomose?

2) — Sendo uma deficiencia alimentar o fator preponderante na genese da anemia ancilostomotica, como interfere a infestação helmintica?

Já citamos, antes, uma anemia infantil causada por uma simples ingestão deficiente em ferro (Anemia alimentar dos lactantes). Rhoads e Castle (8) encontram em adultos anemias microciticas, hipocromicas, tal como a observada na ancilostomose, de origem puramente nutritiva. Witts (15), assinala como anemias provocadas por alimentação deficiente, além da anemia dos lactantes, a anemia escorbutica e a « Tropical nutritional anemia ». Estas anemias, observadas em adultos, requerem, entretanto, um minucioso estudo para a exclusão de qualquer outra causa. Porém, na propria ancilostomose, em certos casos, as graves anemias associadas a diminutas infestações, parecem indicar a possibilidade de uma causa alimentar simples, pois aí a ação helmintica deve ser praticamente nula.

Entretanto, todos os casos de alimentação deficiente não são invariavelmente acompanhados de anemia. Sabe-se tambem que é dificil anemizar por esse processo qualquer mamifero adulto. Tal não se dá com as aves, como demonstraram Cook e Harmon (26) na galinha. Este animal não tem a propriedade de armazenar o ferro, e quando em postura observa-se nêle uma grande diminuição da taxa de hemoglobina. Estes fatos sugerem que nos animais mais diferenciados, ha um equilibrio estavel no metabolismo do ferro, pela possibilidade de armazenar êste metal nos orgãos (baço principalmente), e utiliza-lo nos casos de qualquer perturbação no metabolismo desta substancia.

Nas aves, unicamente o material destinado aos ovos, provoca uma carencia marcial e uma anemia consequente; nos bovinos já é necessaria uma longa permanencia em regiões pobres em ferro para se observar o mesmo efeito, emquanto que no homem as abundantes reservas esplenicas deste metal pódem mesmo impedir, em muitos casos, o aparecimento da anemia.

Podemos assim responder afirmativamente á primeira pergunta, mas devemos acrescentar que uma anemia de causa puramente nutritiva não é observada com frequencia. Entretanto, quando no organismo humano a ação de um fator, mesmo de ação minima, vem somar-se á deficiencia alimentar em ferro, verificam-se sempre graves anemias.

Varios são os fatores que pódem interferir no metabolismo do ferro. Uns dificultando ou mesmo impedindo a assimilação (ação do alfa-piridil quando misturado aos alimentos, perturbações na secreção cloridrica no estomago, lesões do intestino delgado, perturbações físico-quimicas da zona justa pilorica), outros eliminando da economia grandes quantidades dêste metal (hemorragias, secreção exagerada de liquidos organicos ricos em ferro, hemoglobinuria) e outros ainda perturbando o metabolismo intermediario e provocando assim uma deficiencia no aproveitamento do ferro armazenado no organismo (deficiencia de cobre, e provavelmente certas perturbações endocrinas).

Pelo que ficou dito acima, nós acreditamos que na ancilostomose nenhum dêstes fatores pode ser considerado como fator único da carencia de ferro, que julgamos existir. A causa principal de tal carencia reside na deficiencia de ferro ingerido com os alimentos. Porém, examinando as atividades biologicas do Ancilostomo e Necator, encontraremos alguns pontos de contato, entre elas e o metabolismo do ferro no organismo, e então compreenderemos facilmente a sua ação na genese da anemia, isto é, interpretamos o mecanismo de ação da infestação helmintica.

Assim, além de uma ação comum a todos macroparasitos intestinais, ocorrem lesões particulares devidas a êste helminto na parede do intestino delgado, o que muito provavelmente provoca uma perturbação na assimilação dos alimentos, ao que vem se somar, tambem, as pequenas hemorragias aí produzidas.

Esta absorção deficiente trás como consequencia um menor aproveitamento do ferro contido nas substancias nutritivas e de seu lado as pequenas hemorragias, processando-se por longo tempo, drenam para fóra do organismo o ferro contido na hemoglobina.

Nas regiões tropicais e sub-tropicais, onde o clima é inteiramente favoravel ao desenvolvimento desses helmintos, ou mesmo nas zonas frias, quando as condições de temperatura e humidade o permitirem,

esses fatores adquirem importancia mais acentuada na genese da doença. Compreenderemos, então, que na grande maioria das vezes, em organismos predispostos á uma carencia por uma alimentação defeituosa, com o metabolismo do ferro processando-se no extremo limite compativel com a normalidade, qualquer causa danosa que repercuta sôbre este metabolismo (nas regiões tropicais a infestação pelo ancilostomo é uma das principais) faz com que se instale nestes individuos a sindrome anemica.

Na grande maioria, sinão na totalidade dos casos graves, encontra-se mesmo antes do inicio da doença um tipo de alimentação deficiente, contendo quantidades insignificantes de ferro. Este fato, constatado por diversos autores e principalmente por Langen, nós o observámos sempre em todos os casos de que tivemos conhecimento direto.

De outro lado vimos que é para uma alimentação rica em ferro que se voltam os pesquisadores, quando procuram verificar quais as causas determinantes da resistencia ao processo anemico, encontrada nos portadores de parasitos.

É importante anotar que não pretendemos eliminar ou negar a ação do ancilostomo, o que seria evidentemente absurdo, mas queremos apenas firmar o conceito de que a alimentação deficiente em ferro excede de muito em importancia a qualquer dos processos patogenicos atribuiveis á ação direta do helminto (hemorragias, lesões intestinais, toxinas hipoteticas, etc....).

Assim é porque os fatores que interferem na genese da anemia na ancilostomose, um deles, alimentação deficiente em ferro, poderá determinar anemias independente da ação dos outros fatores ligados a infestação helmintica, ao passo que esta ultima por si só, conforme o demonstra a ausencia de sintomas em simples portadores, não determina qualquer gráu de anemia.

As experiencias aqui apresentadas, finalmente, vêm mostrar de modo seguro a influencia preponderante da alimentação, e nesta a influencia exclusiva do seu conteúdo em ferro, quando verificámos que mesmo com uma dieta incompleta, a administração de ferro cura a doença; e que, tambem, depois de recompostas as reservas organicas dêste metal, basta uma dieta rica nêste elemento, para a manutenção do estado hígido.

Uma resalva importante aqui se impõe. Quando dizemos que a alimentação é um fator preponderante na genese da sindrome anemica da ancilostomose, consideramos a grande maioria dos casos (casos cronicos). Evidentemente, as perturbações causadas pela penetração ou pela imigração das larvas no interior do organismo, ou nos casos agudos da doença, nos quais ha uma infestação massiça (principalmente em

crianças), nêsses casos excepcionais, a doença toma uma fórma particular, que nada tem que vêr com o classico aspeto de cronicidade desta helmintose. Sómente nêstes casos raros póde-se atribuir ao ancilostomo uma ação direta e exclusiva.

Mas si assim é, como se poderá compreender que de longa data toda a patogenia da ancilostomose tenha sido interpretada pela ação de fatores resultantes da atividade direta dos helmintos?

Uma curta recapitulação historica nos virá em auxilio, para elucidar esse ponto. A doença, que depois se chamou ancilostomose, era primitivamente denominada Hipoemia interpropicial, doença provavelmente conhecida desde os egipcios, mas que só teve a sua etiologia esclarecida em 1838, quando Dubini, na Italia, descobriu nas fézes de alguns individuos ovos de um helminto parasito, que denominou *Uncinaria duodenale*.

Como a eliminação dêste parasito curasse a anemia, foi êle considerado o agente da doença, atuando por processos diretos. Entretanto, nêstes casos de cura, de modo algum administravam-se medicamentos vermicidas isoladamente. Depois que se verificou que na molecula de hemoglobina entrava o ferro como um dos constituintes, em todas as anemias êste metal foi aconselhado como medicamento. Os ótimos resultados dêle na clorose, fizeram com que os clinicos o empregassem em uma larga escala, e assim seguramente sempre o usaram na ancilostomose.

Si Dubini e depois os autores que confirmaram o seu trabalho (Perroncito e Wucherer) tivessem pesquizado os ovos dêste helminto numa das zonas de portadores de parasitos, o estado hígido dos individuos certamente muito lhes abalaria a convicção relativa á etio-patogenia da hipoemia tropical. Agora, si êstes autores tivessem o cuidado de eliminar os vermes, evitando qualquer administração de sais de ferro, de modo algum poderiam assegurar, como fizeram, que a causa da anemia estivesse exclusivamente nêste parasitismo helmintico.

Até aqui a cura da anemia ancilostomotica foi obtida por um fator julgado secundario no processo terapeutico desta helmintose. O ferro era considerado, tal como o arsenico, um bom excitante dos orgãos hemopoieticos ou das trocas organicas, de uma maneira geral. A idéa de que o helminto atuasse por ação direta na genese da anemia, fazia com que os vermifugos fôssem empregados no inicio e á eliminação dos vermes eram atribuidos todos os fenomenos regenerativos. Entretanto, esta doutrina não está de acôrdo com os numerosos e importantes fatos verificados nesta doença, que indicam, tal como os fatos aqui apresentados, que o mecanismo fundamental da anemia depende de um fator estranho ás atividades do helminto parasito. Uma deficiencia em

ferro no organismo se traduz sempre por uma anemia, de caractêres identicos á observada na ancilostomose, emquanto que, mesmo uma infestação intensa, quando não ha tambem uma deficiencia marcial, não provoca nenhuma perturbação organica. Nêsse conceito, será mais razoavel reconhecer na ancilostomose uma doença de carencia, e não doença produzida por toxinas ou hemorragias, tal como foi considerada agora.

Finalmente, resumindo, diremos que a carencia de ferro no organismo — fator ocasional da doença — é provocada principalmente, como aqui documentámos, pela alimentação deficiente. Os agentes etiologicos, atuando pelas suas atividades biologicas, são o *Ancilostoma duodenale* e o *Necator americanus*.

A nítida compreensão da importancia dêste modo de considerar a genese da doença, reside principalmente nas grandes modificações que devem ser introduzidas nos metodos profilaticos e terapeuticos desta anemia.

Já assinalámos a importancia excepcional dêstes fatos na profilaxia (18) e na terapeutica (30) da ancilostomose. No método de tratamento aconselháramos a administração de ferro antes da aplicação dos vermifugos, sendo que esta modificação é de uma importancia vital nos casos graves da anemia. Aqui queremos tambem, mais uma vez, insistir na substituição dos métodos profilaticos classicos pela aplicação continuada de ferro nas zonas de ancilostomose. É evidente, que no homem a mudança de zona não póde curar a doença, tal como acontece com a acima citada anemia do gado. Estes herbivoros estão em uma dependencia mais estrita com o ambiente, sendo que a quantidade maior de ferro alimentar é já suficiente para a cura sanguinea. No homem tal não acontece, sendo que para normalisar as reservas de ferro, grandes quantidades dêste metal deverão ser administrados; porém, como demonstramos no presente trabalho, após a normalisação das cifras sanguineas a quantidade de ferro necessaria á manutenção é incomparavelmente menor. Assim, após uma administração de ferro terapeutico (grandes doses), segui-se-á uma administração de manutenção (pequenas doses), o que tornará facil e prático o emprêgo desta substancia na profilaxia.

É bem possivel que estas ultimas noções sôbre a causa intima da anemia ancilostomotica, considerando a nutrição como fator mais importante que o parasitismo helmintico, tenham uma dificil aceitação entre os pesquizadores, ou mesmo que sejam consideradas como exagero. Porém, como reunem e explicam numerosos fatos controvertidos, trazendo clareza ao assunto e assim possibilidades de novas aquisições, e como tambem porque as considerámos bastante uteis á interpretação correta

da etiopatogenia da hipoemia intertropical, não hesitamos um só momento em aqui externa-las.

SUMARIO

Recapitulamos, neste trabalho, os principais dados que documentam a existência de portadores de parasitos na ancilostomose, o papel da nutrição nesta doença e nas anemias em geral, e tambem as diversas concepções sôbre a patogenia dessa verminose.

Apresentamos cinco casos de ancilostomose com graves anemias (Hb. de 13 a 30 %), curados e assim conservados mediante diaria administração de ferro, durante longo tempo (3 a 10 mêses), apesár da persistencia de infestações muito intensas (25 a 40 mil ovos de ancilostomo por gr. de fezes).

No periodo da manutenção fôram feitos diferentes exames, que mostraram quasi sempre cifras normais ou muito proximamente normais, persistindo, entretanto, uma intensa eosinofilia no sangue periferico.

Fica assim constatado quais as perturbações corrigidas pelo ferro e quais as derivadas de uma ação direta do verme parasito.

Discutimos, finalmente, a pouca ação dos processos diretos resultante da atividade do helminto, em relação á influencia preponderante da alimentação, salientando-se nesta última a importancia essencial da riqueza em ferro.

CONCLUSÕES

1) — É um fato, suficientemente documentado, haver, em determinadas regiões do globo, individuos intensamente infestados pelo *Ancylostoma duodenale* e pelo *Necator americanus*, sem qualquer perturbação sanguinea, ou alteração da saude de uma maneira geral.

2) — O fator que impede a anemia encontra-se na alimentação habitual a estas regiões.

3) — Conseguimos, mesmo em um individuo com 40 mil ovos de ancilostomo por gr. de fezes, elevar a porcentagem de hemoglobina de 30 para 90 %, e aí conserva-la durante 10 mêses. Para isso, empregamos um sal de ferro, em dóses progressivamente diminuidas, até substituí-lo por uma dieta rica nêste metal.

4) — Esta última aquisição vem mostrar que na alimentação, acima referida, a substancia nutritiva ativa é o ferro.

Uma alimentação rica em ferro, quando as reservas organicas dêste metal não estão esgotadas, mantém o estado hígido, apesár de intenso parasitismo intestinal pelos helmintos. Ao contrário, sabe-se que uma alimentação pobre em ferro, póde, em determinadas condições, produzir no homem, por si só, uma anemia em tudo semelhante á observada na ancilostomose.

5 — Devem ser considerados como dependentes da anemia não só todos os sintômas de longo tempo a ela atribuidos (perturbações cardiacas e circulatorias, dispnéa, anorexia, abundancia de urina emitida, a palidez da péle e mucosas, a febre, a cefaléa, a indisposição ao trabalho, as vertigens, os edêmas, a fraqueza geral e até mesmo a geofagia) como tambem as perturbações quimicas do plasma (diminuição das proteinas, dos acidos gordurosos e da lecitina).

6) — Os resultados apresentados mostram que o fator primordial na genese da anemia na Hipoemia intertropical, depois denominada ancilostomose, está em uma deficiencia alimentar, que produz uma carencia de ferro no organismo, da qual resulta a sindrome hematica, que, por sua vez, determina os principais sintômas da doença.

7) — Apezar de serem os helmintos imputados como unico agente etiologico da ancilostomose, a ação direta dos mesmos, na genese da anemia, é de resultados muito diminutos e sempre bastante inferiores aos da ação preponderante da deficiencia alimentar.

BIBLIOGRAFIA

1) — SMILLIE, W. — Studies on hookworm infection in Brasil, 1918-1920. — Mon. Rockefeller Inst. Med. Res., XXX, 1922, n.º 17.

2) - MHASKAR & KENDRICK — Anti-hookworm campaign in the tea states of Madras. — Ind. J. Med. Res., 1923-24, 11, 52.

3) — CHANDLER, A. — The measure of hookworm infection in communities. — An. Trop. Med. Parasit., 1925, 19, 191.

4) — SMILLIE & AUGUSTINE — Intensity of hookworm infestation in Alabama. — J. Am. Med. Ass., 1925, 85, 1958.

5) — GORDON, M. — The effect of ancylostome, ascaris and trichuris in-

fections on the health of the West African native. — A. Trop. Med. Parasit., 1925, 19, 429.

6) — FUELLEBORN — La anquilostomiasis en la Provincia de Corrientes. — A. Dep. Nac. Hig., 1927, 33, 35.

7) — SUAREZ, R. — Clinical aspects of uncinariasis. — Puerto Rico J. Pub. Heal. & Trop. Med., 1933, 8, 299.

8) — RHOADS & CASTLE — Observations on the etiology and treatment of the anemia of hookworm disease. — J. Clin. Inv., 1932, 9, 809.

9) — LANGEN, C. — De Oorzaak der Anaemie bij Ankylostomiasis. Gen. Tijd. v. Neder. Ind., 1933, 73, 592.

10) — HOESSLIN — Ueber den Einfluss ungenügender Ernährung auf die Beschaffenheit des Blutes. — Muen. Med. Woch., 1890, 37, 654.

11) — WHIPPLE, G. H. & ROBBINS, R. — Blood regeration in severe anemia. — Am. J. Phys., 1925, 72, 395.

12) — IDEM — Am. J. Phys., 1926-1927, 79, 260.

13) — IDEM — Am. J. Phys., 1927-1928, 83, 60.

14) — WHIPPLE, G. H. — Hemoglobin construction within the body as influenced by diet factors. A consideration of anemia Problems. — Am. J. Med. Sc., 1928, 175, 721.

15) — WITTS, L. — The pathology and treatment of anaemia. The Lancet », 1932, 1, pags. 495, 549, 653.

16) — WHIPPLE, G. H. — The presence of a weak hemolysin in the hookworm and its relations to the anemia of Uncinariasis. — J. Exp. Med., 1909, 11, 331.

17) — KOBAYASHI, T. — Sur les phénomènes régeneratifs des hématies dans les anemies de l'ankylostomiase. — Le sang, 1929, 3, 129.

18) — CRUZ, W. O. — Hypothese sobre a pathogenia da anemia na ankylostomose. Papel preponderante da deficiencia de ferro no organismo. — Bras. Med., 1932, 46, 593.

19) — OTTENBERG, R. — Reclassification of the anemias. J. Am. Med. Ass., 1933, 100, 1303.

20) — CRUZ, W. O. — Da medulla ossea na ancilostomose. — Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 1933, 27, 423.

21) — ASTON — Bush-sickness investigation. Five years' work at the Mamaku demonstration farms. — New Zeal. J. Agr., 1924, 28, 215.

22) — ORR & HOLM — The influence on animal health of minerals in diet. The mineral deficiencies of pastures in Kenya colony and their effects on grazing animals. — Econ. Advisory Council Com., Rpt. 6, ano 1931.

23) — GUNN — Pasture investigation in Kenya. Notes on « Nakuruitis », — Kenya Colony Dep. Agr. Bul., 1928, 24, 2.

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

W. O. Cruz: Patogenia da anemia na Ancilostomose.
Pathogenesis of Anemia in Hookworm Disease

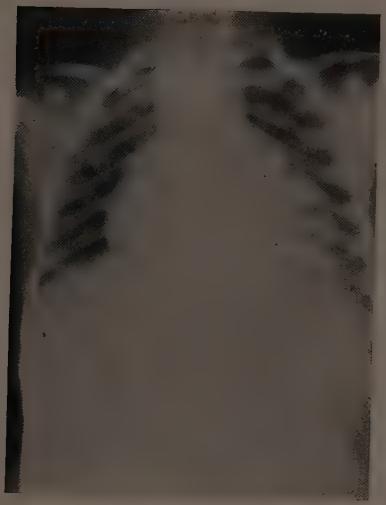


Fig. 5

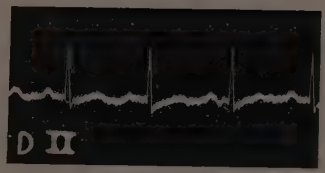


Fig. 6

Fig. 7

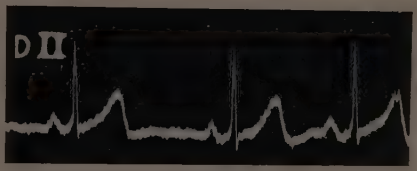


Fig. 8

W. O. Cruz: Patogenia da anemia na Ancilostomose.
Pathogenesis of Anemia in Hookworm Disease

24) — DICKINSON — King island « coasty » disease. — Aust. Vet. J., 1927, 3, 82.
25) — NEAL & BECKER — The composition of feedstuffs in relation to nutritional anemia in cattle. — J. Agr. Res., 1933, 47, 249.
26) — COOK & HARMON — Regulation of hemoglobin level in poultry. — Am. J. Phys., 1933, 105, 407.
27) — OLIVEIRA, O. — Pathogenia dos edemas na ancylostomose. — E. Med., 1923, 4, 9.
28) — VILLELA G. & TEIXEIRA, C. — Proteinas do plasma na ancylostomose. — Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 1930, 23, 41.
29) — DARWIN, C. — Voyage d'un naturaliste. — 2.ª edição, pag. 125.
30) — CRUZ, W. O. — Therapeutica da ancylostomose. — O Hospital, 1933, 5, 471.
31) — DIAS, EZ. — Molestia de Chagas. — Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 1912, 4, 34.
32) — QUIROGA, R. — La anquilostomiasis en Santa Fé. — 3.ª Reun. de la Soc. Arg. Pat. Reg. d. Norte, 1927.

EXPLICAÇÃO DAS ESTAMPAS LX — LXI.

ESTAMPA LX

Figs. 1 e 2 — Obs. 1, Manoel, 11 anos. Grande edema da face e extremidades inferiores. Acite.

Figs. 3 e 4 — O mesmo doente após 11 dias de tratamento com ferro, sem eliminação dos helmintos parasitos.
Não são perfeitamente comparaveis as figs. 1 e 3, pois a fotografia foi tomada de distancias um pouco diferentes, entretanto, pode-se observar com nitidez o desaparecimento quasi completo dos edemas.

ESTAMPA LXI

Fig. 5 — Radiografia do mesmo caso, tomada antes do tratamento. Observa-se um grande aumento da área cardiaca, com dilatação de todas as cavidades do coração. Diametro longitudinal, 14,5; diametro transversal, 13.

Fig. 6 — Eletrocardiograma tomado antes do tratamento. Taquicardia total. Voltagem muito baixa da onda T. Preponderancia eletrica do ventriculo esquerdo.

Fig. 7 — Radiografia tomada após 23 dias de medicação marcial, sem eliminação dos helmintos do intestino. Consideravel diminuição da área cardiaca. Diametro longitudinal 11; diametro transversal, 10,5.

Fig. 8 — Eletrocardiograma tomado depois do tratamento marcial. Preponderancia eletrica do ventriculo esquerdo. Onda T normal (aumentada mesmo). Aritmia total respiratoria.

Pathogenesis of Anaemia in Hookworm Disease (*)

Parasite carriers. - Relationship between the activity of the helminth and iron deficiency in the genesis of the disease.

by

W. O. CRUZ

(With plates LX — LXI)

The present paper is the result of investigations tending to elucidate the interrelationship existing in ankylostomiasis between hookworm carriers, nutrition and iron metabolism.

To begin with, I must say that the iron metabolism is here faced from the strict viewpoint of the iron quantity, either ingested along with food, or medically administered in the form of inorganic iron.

The exact determination of the pathogenesis of any disease, we deem it evident, ought to comprehend all its fundamental constituent aspects. Nevertheless, the various explanations put forward in order to make clear the innermost process originating the anaemia of hookworm disease, appear to be entirely unfit for a clear interpretation of the fact which we seek here to prove with documentary evidence.

The fact in question, verified since the first investigations on this disease, is connected with a curious possibility of a complete absence of symptoms, in spite of the most intense infestations. All doctrines on this matter restrict themselves to accounting for the anaemia, i. e. nothing else than to show the interrelationship between helminth and infested organism, without taking into consideration the existence of carriers.

The existence of these carriers evidently indicates a factor foreign to the helminth in the production of the anaemia, which factor is of such great a consequence that it induces the complete disappearance of the pathogenic rôle of the worm, rendering it practically inoffensive for the human organism.

As will be seen later on, we think the main disturbance met with in this anaemia is in the iron metabolism, and we believe in such a way to be able to account clearly and perhaps completely for the

(*) Received for publication, June 10th, 1934.

predominating pathologic picture. The observations of this paper prove with documentary evidence one of the fundamental facts on which our opinion, regarding this matter, is based.

We will begin by collecting the verifications of various authors in different regions of the globe, which will show both the great dissemination of carriers and the importance ascribed to this fact from hygienic and prophylactic viewpoints. Then, we shall deal with the various interpretations put forward by these investigators, which interpretations almost always converge to bring into prominence the rôle of nutrition. Nutrition is taken into consideration by these authors in a general way, assuming that food deficiency is a predisposing or adjuvant cause for any disease. In the last part of this paper, we present clinical cases in which the modifications produced by a continued iron administration make clear the varying relationship between the parasite, the existence of carriers and the rôle of nutrition in the genesis of this anaemia. Thus, the relationship between the facts we are here dealing with, up to now entirely isolated in the pathology of ankylostomiasis, without any connexion with the theories until then accepted in its pathogenesis, in this paper is naturally decurrent, being quite a intelligible consequence of the innermost cause of this disease.

I. — CARRIERS OF PARASITES IN ANKYLOSTOMIASIS.

One of the first verifications of this fact was made in Germany, in the first years of this century. In coal-mines, with their optimum conditions of environment, the development of larvae proceeds on a large scale. The contagion being easy on account of the miners' lack of clothing, the percentage of infested individuals is there very great, nevertheless, only 5 % of them present clinical symptoms of the disease. Some time afterwards, Schüffner and his school in the island of Sumatra confirmed this finding. More recently, other authors presented numerous confirmations of this verification, as we shall see later on from the studies made in Brazil by Smillie (1), of the Rockefeller's Commission. From the chapter « Influence of nutrition on hookworm disease » we quote the following extracts: —

> « We have already shown that there is considerable variation in individual resistance to hookworm disease. In general, young adults are more resistant than people of 45 or more, and much more resistant than young children. 100 hookworms will produce more severe symptoms and cause more rapid fall in

in the hemoglobin in a child of 6 years than in a child of 12 years.

The breaking down of resistance against hookworm infection in any individual is due to numerous associated causes, one of the most important of which is poor and insufficient food ».

From comparative studies between well fed and ill fed individuals he arrives at very clear results. This author verified that the same number of worms produces a different fall in the haemoglobin ratio, in conformity with the age of the patients. Thus, in well fed individuals between 15 and 39 years of age, an infestation with 500 helminths produces a haemoglobin fall to nearly 64 %, whereas the observation of three individuals with an average age of 32 years showed a haemoglobin ratio of 33 %, or practically half of that observed in the well fed individuals.

The results presented by individuals with alimentary deficiency are also very conclusive. The author verified this facts in Cearenses (*inhabitants of Ceará*) fleeing from the drought of the North-East of the country, in frank organic exhaustion due to starvation. Comparing them with the original colonists, he says: —

« The quality and quantity of food eaten by original colonists could not by any stretch of the imagination be called a full and balanced ration; it was always very limited, very poor in quality, and very poorly prepared. Nevertheless, it gave them sufficient calories to enable them to spend long, laborious hours in field work. The table shows that this group, despite their highly unsatisfactory full diet, had a very much higher average hemoglobin than the Cearenses, who had suffered from both hookworm disease and starvation. These few causes, though inconclusive, tend to prove what seems an obvious fact, that as ample food build up resistance against ravages of hookworm disease, starvation markedly increases the effects produced by the worms upon the body. Unfortunately, the individual who is heavily infected with hookworm disease is so weakened that he cannot do a full day's work. He is thus unable to earn the food which he urgently needs to combat the ill effects of the disease ».

Mhaskar and Kendrick(2), in a paper made in India, write: —

« There is no correlation between the hemoglobin average and the number of hookworm harboured; the presence of anemia is not necessary a sign of heavy infection ».

As a demonstration they present the following Table: —

A.			B.		
Hookworms removed	Cases examined	Average hæmoglobin percentage per case, before treatment	Hæmoglobin percentage	Cases examined	Average number of hookworms per case
0	..	..	1—10	1	511·0
1 - 5	6	80·0	11—15	..	..
6—10	7	72·5	16—20	1	131·0
11—15	8	70·6	21—25	..	..
16—20	7	78·6	26—30	..	..
21—25	4	62·5	31—35	..	..
			36—40	2	52·5
26—50	13	64·2	41—45	2	198·5
51—75	6	78·3	46—50	4	18·2
76—100	5	67·0	51—55	3	177·3
101—125	4	60·0	56—60	3	123.3
126—150	..	..	61—65	2	39·5
151—175	2	75·0	66—70	9	99·3
176—200	1	70·0	71—75	22	78·6
			76—80	10	100·1
201—250	4	73·7	81—85	11	61·2
251—300	..	..	86—90	4	100·0
301—350	..	..	91—100	..	..
351—400	3	68·3			
401—500	1	55·0			
501—600	1	10·0			
601—700	1	80·0			
701—800	1	75·0			
	74	69·8	..	74	92·9

Chandler (3) reports: —

« In a study of 100 individuals in the Alipore Central Jail, Calcutta (British India), sixty-seven of whom were infected with hookworm, but only six of whom had more than 1.000 eggs per gr. of faeces, no differences in haemoglobin percentage between the infected and uninfected individuals can be found ».

Smillie and Augustin (4), in Alabama (U. S. A.), give utterance to their opinion upon the relationship between infestation and disease as follows: —

« Formerly every case of hookworm infestation has been considered hookworm disease. and the public health plan of organization has been to treat every child until he is entirely free from parasites.

Recent studies have shown, however, that the important factor in hookworm disease control is not the incidence but the intensity of infestation from the point of view either of an individual or of a community. The great proportion of persons with hookworm infestation of slight degree suffers no measurable harm, and should be considered not cases of disease but carriers. Practical experience has shown that hookworm carriers should not, in fact, cannot be controlled by treatment, but can best be controlled, and eventually eliminated, by sanitation. Treatment should be used only to reduce the intensity of the infestation in actual cases of hookworm disease to an *economic cure*, i. e., to a carrier state.

Hookworm treatment should be employed as a weapon to combat and control true hookworm disease. It should not necessarily be pushed until all persons treated reach the point of microscopic cure.

This method or any other method of treatment will not reduce the incidence of infestation for any considerable period of time. Hookworms will not disappear from Southern states until the habits and sanitary customs of the rural people are completely changed ».

Gordon (5), in West-Africa, observed the relationship between the number of worms and haemoglobin ratio in blood, shown in the following Table (see pag. 445).

Discussing the results, he writes: —

« Thus it appears that roughly two thirds of heaviest infections and two thirds of the negative cases fell into the higher hemoglobin group.

From these facts it seems clear that there is no correlation between intensity of infection in the individual and the hemoglobin reading ».

This author, in order to account for this fact, believes in a racial factor, when he says: —

« This tolerance, so far as ankylostomiasis is concerned, would appear to be shared by some, at any rate, of the Indian races ».

or further: —

« . . . careful investigation should be made whether ankylostomiasis has any definite pathogenic effect on the race, and if

Showing the ten heaviest Ancylostome, Ascaris, and Trichuris infections observed amongst West African natives, and the haemoglobin reading for each case.

ANCYLOSTOME				ASCARIS			TRICHURIS		
Case	Haemoglobin per cent	Number of ova per gm. of faeces	Computed number of Ancylostomes	Case	Hoemoglobin per cent.	Number of ova per gm. of faeces	Case	Haemoglobin per cent.	Number of ova per gm. of faeces
44	70	23,100	962	38	80	42,630	20	80	2,230
71	80	21,100	879	74	75	19,500	15	80	1,000
33	80	15,600	650	66	75	17,733	73	75	933
35	85	13,700	570	30	95	17,400	74	75	900
60	90	13,600	567	115	80	10,300	60	90	460
76	85	13,400	558	117	80	9,430	118	75	400
38	80	13,200	550	57	85	9,130	14	80	360
47	70	13,100	546	72	75	8,700	49	90	330
54	90	12,660	527	116	80	4,260	22	85	300
55	70	11,200	466	65	85	4,160	124	85	266

pathogenic effects are noted. whit what degree of infection they are associated ».

Fülleborn (6). in the province of Corrientes (Argentina), investigated the relationship between the number of eggs of Necator in the faeces and the haemoglobin ratio. The result arrived at by this author is summarized in the ensuing Table: —

Result of examination of 493 persons. with Sahli's apparatus and scale.

Haemoglobin accordingly to Sahli's scale	Percentage among the examined
More than 80	21,7 %
Between 80 and 71	43,6 %
„ 70 „ 61	26,8 %
„ 60 „ 51	4,7 %
„ 50 „ 41	1,4 %
„ 40 „ 31	0,6 %
„ 30 „ 21	0,4 %
„ 20 „ 11	0,8 %

Healthy (perhaps slightly affected by the helminthes)	63,3 %
Ascertained as affected	6,1 %
Severely ill	1,8 %

This Table shows that. in spite of the high index of infestation in the province of Corrientes (98 %). only 8 % are obviously damaged by the parasites.

This author observed that when there is a decrease of haemoglobin, it is in proportion to the number of eggs in the faeces; above 5.000 eggs per gram of faeces the decrease of this pigment is already remarkable; yet, in the majority of cases this decrease of haemoglobin does not take place, even in individuals with 10.000 to 20.000 eggs per gram (800 to 1.600 parasites). Accounting for it, he writes:

« The fact already expounded, that in the province of Corrientes young people from 10 to 20 years of age with an infestation up to 240 uncinariae (from 2.000 to 3.000 eggs per gram of faeces) present no decrease of haemoglobin, is a very remarkable finding because in other parts of the world a decrease of haemoglobin was verified in much lesser infestations. It is perhaps due to an abundant mixture with Indian blood, which however does not go beyond a mere conjecture. The good food and

plentiful meat diet which the people of Corrientes consume are doubtless more important factors in the prevention of the production of demonstrable clinical symptoms owing to the large quantity of uncinariae ».

And he concludes:

« From the hygienic viewpoint the number of infected individuals is less important that that of patients suffering from the pathogenic action of uncinariae because, as is known, not every carrier of uncinariae is afflicted with uncinariasis. Consequently, regions can exist with a high percentage of carriers, but that the worms on that account do not determine modifications which would influence the general sanitary state of such districts ».

One of the instances which make fairly clear that ankylostomiasis is a regional disease is the verification of severe endemiae in zones relatively not very distant from those where there is no anaemia, in spite of a high index of intense infestations. A little to the South of Corrientes, province of Santa Fé, there exists a well defined region where the poor state of cattle-breeding and very bad life conditions of the inhabitants fairly show how local environment is disfavourable. In regard to this region R. Quiroga states (32):

« The first information of this disease at an endemic state goes back to the year 1897, when an intense focus has been proved to exist in Cayastá which focus was efficiously combated by the Council General of Hygiene banishing the alarming features which the disease was acquiring, but which could not be completely extirpated, owing mainly to the obstinacy of the disease itself, to the telluric and climatic conditions, to the indolence of the inhabitants and to economic factors ».

In regard to the usual dietary regimen, he informs:

« The alimentation of the people is scanty, based on fruits and cereals such as: pumpkin, corn on the cob, water melon, melon, etc.

« They seldom eat beef, but fish being very abundant, especially sabalo, a kind of herring, fish constitutes their favourite dish ».

From all data here recorded, we may conclude that the existence of parasite carriers, to a much greater extent than one may suppose,

is completely verified, and that this factor must be faced as depending upon food.

II. — THE ROLE OF NUTRITION IN HOOKWORM DISEASE AND IN THE GENESIS OF ANAEMIAS.

Among nematodes, parasites of man, those which cause the greatest damage to health are undoubtedly *Necator* and *Ankylostoma* owing to the severe anaemia they are able to occasion in certain cases. This specific morbific nature was accounted for by a secretation of an anemiant toxin, peculiar to these helminthes. Nevertheless, as already stated as the outset of this paper, whatever may be the mode of action of this worm, exists a factor foreign to it and of capital consequence in the pathogenesis of this disease. And this foreign factor is of such a consequence that, the same being present, the parasitism of these animals disappears, as they continue to live in human intestine but in a parasitic inofensive state, just the same as generally occurs with the other nematodes.

Various factors have already been indicated as having a direct or indirect action upon the anemiant mechanism of the hookworm disease, such as a hereditary constitution, race, climate, deficient hygienic conditions, excessive work, and nutrition.

Some of the factors mentioned exert their influence upon the possibilities of infestation, such as: lack of footwear (deficient hygienic conditions), age (in certain regions the individuals use footgear only after a certain age), the greater thickness of skin in negroes, climatic conditions preventing the deevelopment of the egg, etc. We, however, will consider only the influence of foreign factors in individuals already infested to a degree sufficient to induce anaemia.

The most elementary observation, in regions where the infestation is ravaging, shows that in some of them anaemia is a symptom existing in individuals of any age (we observed cases from 11 months to 58 years of age), of any race, consequently without any correlation with the corresponding factors. In other regions we also observed the same as far as the distribution of parasite carriers is concerned as these parasites are found in individuals under any of the conditions mentioned above. There is consequently a regional factor which determines anaemia in infested individuals. This factor, the consequence of which is not sufficiently emphasized in the great majority of labours regarding ankylostomiasis, is nutrition.

Among the authors who studied the regions inhabited by parasite carriers, we did not find a detailed description of the dietary system

in practice by the people residing there. Fülleborn alone remarks the abundance of meat. This can be accounted for by the unconsequential significance ascribed to nutrition in the genesis of ankylostomotic anaemia, owing to the want of experimental demonstration of its action.

We hat the opportunity of a conversation with Dr. C. Romaña, residing in Santa Fé, a province bounded on that of Corrientes, regarding the usual alimentation in that zone. This colleague making his references to the habitual nutrition in that region, informs: —

> « Meat is the food which is most ingested. Contrary to the majority of Brazilian regions, this food is of an extraordinary low price, and consequently accessible to every social class. This food constitutes at least 50 % of the two, and not rarely three, daily meals.
>
> The early use of meat diet among the inhabitants of this region is amazing; children, not yet weaned from the breast, suckle pieces of meat, ingesting the juice or even small fragments. The facility of supply of this food and its low cost are easily understood, since we are dealing with a cattle breeding region.
>
> In general, meat is prepared by passing it quickly through fire, so that only its surface is roasted, its central part remaining more or less raw and bleeding. The diet is completed by cooked maize, sweet potatoes, oranges, milk and matte-tea.
>
> The individual, a genuine creole, having fed almost exclusively on meat, now owing to civilization tends evermore to mixed diet, so that at present meat constitutes almost about the half of the alimentary substances.
>
> A consequential fact is met with in the features of the cattle of Corrientes. This cattle is of an inferior stock, not comparable to that bred in the South of the country, where the breed is purified to the highest degree.
>
> Notwithstanding, a difference in the quality of meat coming from the cattle of Corrientes is to be seen in a very marked manner. This meat is much more tasteful and, apparently, much more substantial. This property is well known to the managers of factories of preserves, who prefer to import the inferior cattle of these regions of the North of the Republic for the manufacturing of meat extract not merely for economic reasons, but also on account of the better quality of the extract obtained.
>
> The difference in the quality of meat is due, most likely, to the difference of pasture of the herds. In the South, the nourish-

ment of the cattle consists mainly of lucern, but in the North, where lucern is practically uncultivable, the cattle feed on the common vegetation of the fields. Apart from that, the soil presents different features in Corrientes and in the South of the country. All these data show the importance which the verification of iron percentage in meat from the various herds of Argentine cattle may have. Although the enormous quantity of meat ingested by the inhabitants of Corrientes should contain a more sufficient quantity of iron than is required to maintain in normal boundaries the reserves of this metal in the human organism infested by ankylostoma, a larger richness of this element in the nutritive substances of these regions would be a verification of actual interest both in practice and in theory.

Though made in a different region (South of the province of Buenos Aires), there is an old observation by Darwin (1838), in his journey around the globe; in that work this naturalist draws attention to the alimentary regimen of these regions. It is a primitive system of feeding, i. e., an alimentation of the primordial time of colonization, and which at present is not observed any more. Nevertheless, this fact is of interest for the comprehension of the alimentation of Corrientes and for its development during a century.

Herewith we copy the description of this author in order to show to what degree the easy and cheap acquisition of a certain aliment can exercise its influence on the dietary regimen.

Darwin refers (29) to this fact as follows: —

« We were here able to buy some biscuit. I had now been several days without tasting anything besides meat: I did not all dislike this new regimen; but I felt as if it would only have agreed with me with hard exercise. I have heard that patients in England, when desired to confine themselves exclusively to an animal diet, even with the hope of life before their eyes, have hardly been able to endure it. Yet, the Gauchos in the Pampas, for months together, touch nothing but beef. But they eat, I observe, a very large proportion of fat, which is of a less animalized nature; and they particularly dislike dry meat, such as that of agouti. Dr. Richardson also has remarked, « that when people have fed for a long time solely upon lean animal food, the desire for fats becomes so insatiable that they can consume a large quantity of

unmixed and even oily fat without nausea ; this appears to me a curious physiological fact. It is, perhaps, from their meat regimen that the Gauchos, like other carnivorous animals, can abstain long from food. I was told that at Tandeel (Tandil) some troops voluntarily pursued a party of Indians for three days, without eating or drinking ».

Following we are giving the main data found in the literature of that question, showing the correlation between nutrition and anaemia, and we will lay stress on the various interpretations of the authors. In several works, the importance of the development of larvae in the infested organism is remarked; thus, a diet poor in A and B vitamins render the rat susceptible to the infestation with *Ankylostoma caninum*: experimental infestations in young dogs are much more intense when they are fed deficiently. As far as our viewpoint is concerned, these facts are here of no interest, as in speaking about nutrition we do so inasmuch as it regards the already infested individual. We also must make our reservations as regards the mode of alimentation of severe hookworm patients. It is well known that these patients manifest an obvious decrease of appetite, at times even anorexia, accompanied by alimentary perversion (in the majority of cases indicated by ingestion of earth, cloth, lime of the walls, small pieces of wood, etc...). When there is an intense anaemia, there always exists ingestion of food quantitatively deficient accompanied in some cases by perverted appetite which increases in proportion to the progression of anaemia. We sought among the authors for data regarding the diet of the individuals of a certain region, i. e. the alimentation, so to say, characteristic of that region, but not the particular alimentation of severe cases of this disease. Suarez (7) describes the diet of the population of Porto Rico as one of the important factors in the mecchanism of anaemia: —

« The Porto Rican peasant breakfasts on coffee and a small loaf of pale white bread. His lunch consists of a large quantity of polished rice and kidney beans, with scanty vegetables. His dinner is a stew of rice, chick-peas, pumpkin and perhaps one or two tropical vegetables such as yautia. Once or twice a week he has the great good fortune to eat some salted codfish. This diet has been taken without variation since childhood. Many of these individuals have never hat meat, eggs or milk ».

Porto Rico is one of the regions where ankylostomiasis easily de-

velops and where average infestation is always accompanied by marked anaemia.

Rhoads and Castle (8) close a previous note with the following considerations: —

> « Since in studying these cases of hookworm anaemia deficient diets were found to be the rule and gastric anacidity, a frequent finding, as is the case in hypochromic anaemias not associated with hookworm, it is suggested that dietary deficiency and gastro-intestinal changes are of major etiological significance ».

The observations of these authors have also been made in Porto Rico where, as was seen, the diet is deficient.

We already transcribed Smillie's opinion on the influence of nutrition upon the production of anaemia. This author accounts for the deficiency in a general way, when he referring to infested but well fed individuals states: —

> « Nevertheless, it gave them sufficient calories to enable them to spend long, laborious hours in field work ».

Nutrition is allegated to be a pathogenic factor in the regions where ankylostomiasis is ravaging (disease but not infestation), as well as it is alleged that, if abundant, it prevents the individual from being attacked by anaemia. In the same manner Fülleborn (6) makes reference to nutrition by stating that thanks to diet exceptionally rich in meat the individuals inhabiting the region of Corrientes, though intensely infested, remain without morbid disorders.

In our opinion one of the best modern works on the pathogenesis of ankylostomotic anaemia is that of the Dutch author Langen (9), published in May 1933, wherein a keen review of the theories is made and a primary rôle is given to food among the causes originating anaemia.

Following we quote various extracts from the last part of this work entitled: The significance of alimentation in the clinical picture: —

> « Defective alimentation, not hunger with rest but insufficient food with working, is especially able to induce anaemia. This statement of Krehl, given in his treatise, is of value in many respects, as seen in preceding chapters, for the understanding of anaemia and other clinical manifestations in ankylostomiasis.
>
> « . . . emphasizing that, as far as normal blood destruction is concerned, a more consequential rôle is due to food than to spleen ».

« It is also clear that our alimentation is doubtless the most important outer factor because, day by day, it exerts its influence upon our organism, and even upon generations and generations. Apart from this, alimentation is in my opinion the most variable factor in human life among the various peoples of the earth and contrarily to what is frequently believed, it has a more important significance than the climatic factors, with exception of the case where alimentation is indirectly much influenced or even controlled by the latter.

Snyders informs that on the Oriental Coast (Dutch Indies) alimentary conditions exert a great influence. The more severe anaemia, in case of equal infestations, is met with exactly where the alimentary conditions are worse.

In Java, where ankylostomiasis is very much disseminated, the main features of popular food are: preponderance of carbohydrates, percentage of albumins a little lower that that found in Europe, with predominance of vegetal albumins, whilst fats and lipids are present in scanty quantity mainly coming from the vegetal kingdom. In the poorer social classes these features are still more pronounced and among them ankylostomiasis appears in a severer form ».

As far as we know, this author was the only one who sought to acertain which are the substances met with a deficiency state in this alimentation, the lack of which substances occasions a disturbing action upon blood or haematopoietic organs. As we shall see in the following, Langen alleged a disturbance in the correlation between cholesterin and lecithin as being able to produce anaemia and, consequently, the disease: —

« An important fact, as already seen, is that the concentration of these substances (cholesterin and lecithin) in the organism is partially dependent on food. A sufficient quantity of these two lipids existing in food, the quotient (lipolytic coefficient of Mayer and Schaeffer) easily remains in equilibrium. But if there is in the alimentation a small quantity of the two (they are generally parallel), then there is an inclination to the predominance of cholesterin, because phosphatides (lecithin) are much easier to be attacked and partake much more in the intermediate metabolic processes than cholesterin. In inanition and in hungry animals a rise of the coefficient as well as an increase in the percentage of water in the tissues and organs are observed.

> As regards the accounting for anaemia in ankylostomiasis, we believe we are able to conclude that alimentation may interpret many a thing which, up to now, always represented a point of disagreement among several investigators ».

We consequently have ascertained the existence of parasite carriers in this disease in a much larger number than could be supposed, and also that this factor must be faced as being dependent upon food.

Food may produce of itself severe dyscrasiae of blood only in children (Nutritional anaemia of infants), and even in adults (Tropical nutritional anaemia) and in some cases of the same anaemic type as that verified in ankylostomiasis (according to Rhoads and Castle quoted above). We also have seen that food, when rich in iron, prevents the appearance of the anaemic picture, the existence of parasitic carriers being in this manner accounted for in this anaemia.

We shall next review the most important correlations between alimentary conditions and blood image in several others anaemiae and in the normal process of blood formation.

Already in 1890, the importance of the rôle of nutrition in blood formation was known, as we shall see from the following extracts from a paper by von Hoesslin (10): —

> « Almost all investigations now admit that the quality of nutrition exerts a forceful action upon blood conditions. The authors believe that nutrition being permanently insufficient, especially in albumins, the haemoglobin percentage and the number of blood cells diminish in an appreciable manner, although they return to normal again when nutrition is improved. The authors suppose that the influence of the quality of food upon blood conditions is of so great an importance that, without fear of falling into error, we may ascribe to food deficiency all anaemiae in which a decrease of more than a half is observed in haemoglobin and red cells readings, provided there is an absence of any other cause. Perhaps, it will be of interest to compare these ideas with the clinical and experimental facts by an examination of their exactitude. In fact, many more cases of anaemia are met with in ill fed individuals. To conclude from this fact that poor alimentation is of itself the cause of this anaemia is as erroneous as to consider poor alimentation as a cause of pulmonary tuberculosis only owing to the fact of meeting with tuberculous individuals in a greater number among people living in conditions of insufficient aliment-

ation. If an insufficient nutrition were the only cause of anaemia, it would be unavoidable that in all cases of more permanent deficient conditions a decrease of haemoglobin ratio should appear, which decrease should be in proportion to the insufficiency of food and to the time of its duration. Now the facts disagree with this conclusion. Several investigators have found in a series of extremely emaciated persons a normal or almost normal average of blood readings ».

Alimentation is here considered in a great way; yet the necessity of seeking after the elementary substance acting upon the haematopoietic organs appears in the following extract: —

« The sole component of food, in respect of which a permanent action upon the richneess of blood in haemoglobin was verified, is iron ».

And concluding: —

« Investigations made up to now by no means allow us to infer a direct influence of the *quantity* of food and any influence of albumin percentage upon haemoglobin formation; the total blood quantity alone decreases in case of poor alimentation, the same also occurring to the muscular bulk and organic mass of the whole body ».

From the modern viewpoint, the results of this author must be taken as being very incomplete, as he only considers the quantity of food. In fact, a quantitatively normal alimentation or even an overalimentation exerts very little influence upon blood crasis, if the food is not complete also qualitatively. To exemplify with ankylostomiasis, we believed that the nutritive value as regards this anaemia consists in the larger iron percentage of food and in the quantity of this ingested food. Thus, dry beans contain 0.072 gr. of iron per kilogram of comestible substance, whereas meat contains 0.030 gr.; nevertheless, the weight of meat usually consumed daily being much larger than the weight of beans, we understand that the latter food is much less important than the former.

From the viewpoint of iron metabolism, one daily kilogram of meat is equivalent to a alimentation composed by 1 k. of beet-root, 1 k. of cauliflower, 1 k. of bananas and two litres of milk, i. e. an absurd dietary regimen, so large is the quantity of food.

The nocive action of diet in blood formation depends with the

deficient substance or substances in food. The fundamental works on this matter which definitively show the interrelationship between various food components and haemoglobin formation, are due exclusively to the North-American scientists Whipple and Robbins (11, 12, 13, 14).

The experiments were made on dogs rendered anaemic by three, four or more blood-lettings, which place the haemoglobin at a ratio of about 50 %. The authors verified that regeneration strictly depends on food, and they used the method of verifying the differences of the quantities of produced haemoglobin causing the ratio to return to the previous 50 % through suitable blood-lettings. In the following we will give a list of various foods and the verified haemoglobin quantities: —

Diet (grs. per day)	Haemoglobin produced in the space of a fortnight (in grs.)
Wood strawberry	250 — bread 350 — 0
Fish liver	150 — bread 350 — 0
Bread	350 — 3
Bread	450 — 3
Milk	450 — bread 450 — 3
Codfish	100 — bread 300 — 9
Cream	100 — bread 500 — 10
Butter	100 — bread 350 — 10
Fresh fish	250 — bread 300 — 10
Spinach	250 — bread 400 — 14
Cheese	100 — bread 450 — 20
Muscle of pork	300 — bread 300 — 20
Vegetables	200 — bread 300 — 20
Muscle of beef	200 — bread 400 — 25
Raisins	300 — bread 350 — 25
Brains	300 — bread 300 — 25
Ox spleen	200 — bread 250 — 25
Powdered bone marrow	30 — bread 600 — 25
Heart muscle	200 — bread 300 — 28
Hog's sweetbread	250 — bread 350 — 30
Apples	250 — bread 350 — 35
Plums	250 — bread 350 — 35
Apricots	200 — bread 300 — 40
Peaches	200 — bread 300 — 40
Ox liver	300 — bread 300 — 50
Pig's kidney	200 — bread 350 — 70
Chicken liver	200 — bread 250 — 75
Chicken gizzard	300 — bread 200 — 85
Ox kidney	250 — bread 250 — 90
Ox liver	400 — 100

Out of the inorganic elements, the authors experimented iron, but only in little dóses. Iron citrate 0.25, bread 500, salmon 50, produced in 1 week, i. e. in half the time given above, 20 grs. of haemoglobin which must be placed to the account of iron, as the same quantity of bread and salmon produced 1.2 gr. of haemoglobin. This labour being a fundamental work for modern interpretation of some types of anaemia, we will transcribe some considerations, not concerning directly the questions here dealt with, but which will bring a general better understanding of the matter. According to the interpretation of the author, the experiments show a primordial importance of the liver and kidneys in the metabolism of pigment and especially in the metabolism of haemoglobin: —

> « We believe the liver is concerned with pigment conservation and that the liver may be a most important organ in the fabrication of the aminoacid groups, which presumably are the parent substances of the haemoglobin which appears in its finished form within the red corpuscles of the red marrow.
>
> It would seem that the kidney was concerned in the conservation of the haemoglobin and that some of the building stones suitable for haemoglobin construction were stored here ».

And as far as the action of iron is concerned, he states: —

> « These experiments appear to separate sharply the iron effect of liver effect ».

Finally, Whipple presents a conception of anaemiae based upon these verifications, i. e. focalizing the importance of the lack of some substances in the appearance of the anaemic syndrome.

> « *Anaemia Problems*. We are convinced that a wrong assumption has seriously hampered the study of certain human anemias. Attention has been focused upon hypothetical toxins which were supposed to destroy red cells *in vivo* and thus bring about the anemia. Because it can be demonstrated that a few types of anemia were due to toxic or parasitic destruction of red cells (septicemia, drugs, malaria), it was assumed that all other forms of anemia must be due to some hemolytic toxin produced in the intestinal tract, kidneys, tumor growths, etc.
>
> It is almost impossible for physicians to give up these hypothetical toxins which they have treasured for many years,

about which volumes have been written. Yet let us attempt to put them aside for a moment and look at a large group of interesting anemias as due to the *lack* of *something*. We may consider the anemias associated with tumors or nephritis or malnutrition and intestinal disturbances. It may be permissible to assume that in the anemia of cancer cachexia we are dealing with a default of hemoglobin building material which perhaps is absorbed by the more vigorous and rapidly growing tumor cells. Or again, with intestinal stricture or general malnutrition, we may find a severe anemia due to *lack* of materials unabsorved from the intestinal tract. Again, we may look at the anemia of nephritis as due to faulty conservation of hemoglobin building material. The normal kidneys plays a part in the conservation of pigment material and we may assume that the diseased kidneys fail in this functions as in other excretory ones.

Pernicious anemia is the stronghold of those who believe in toxic red-cell destruction as the essential etiologic factor. A few years ago we ventured the heretical belief that in this much-studied disease there was a *lack* of a stroma-producing substance so that the pernicious anemia may prove to be a *deficiency disease*. It is difficult to reconcile the prompt remission in pernicious anemia due to liver feeding with a causative agent in the form of an intestinal toxin.

The anemia associated with bothriocephalus infections, which is often called pernicious anemia, has long been cited as the real proof of the toxic etiology of pernicious anemia. Yet when we examine the actual fabric of proof it is indeed a tenuous structure. This evidence has been recently reviewed carefully by Meulengracht and the interested reader is referred to his paper. He reviews all the known facts and admits that no direct evidence can be furnished for any demonstrable toxic substances in the bothriocephalus anemias, yet he concludes that pernicious anemia is due to an *obscure intestinal intoxication*. One can take each of his admirable deductions and use it with force to *support the theory that pernicious anemia is due to lack of something*.

We believe it will be profitable to reexamine all of these anemias and search for a possible deficiency factor rather than for the elusive toxin. We believe it is not open to debate but may be accepted as established that simple anemias due to loss of blood can best be treated by means of diet therapy. Pernicious anemia has been shown to be amenable to diet therapy. Why not

examine many other obscure anemias and marrow diseases for a possible deficiency factor? At least some interesting data will accumulate and may lead to a better understanding of a puzzling but important disease complex ».

This last question of the author hat been answered by numerous investigators in the ensuing years and recently Witts (15) compiled a complete review on the causes and innermost processes of various anaemia. From this paper we quote the following passages: —

« In this second lecture I propose to discuss the anaemiae result from disturbances of nutrition and disorders of the alimentary tract. They form a group which impresses both by its size and its unity. It is my opinion that all are of nutritional origin. The normal human diet contains substances which are necessary for the maturation of normoblast into erythrocyte, such as vitamin C, thyroxin, iron, and traces of other minerals. Animal experiments suggest that food substances are also necessary for the development of the megaloblasts from the reticulo-endothelium of the marrow, and that their absence leads to aplasia. Anaemia arises whether these substances are not supplied with the diet or whether they are not absorbed in digestion. The anaemia is due to the diminished blood formation or anhaemopoiesis, and according to the level at which haemopoiesis is arrested, the marrow may be normoblastic, megaloblastic, or aplastic ».

After Whipple's ideas, various anaemiae has their explanation in the deficiency of haematopoietic principles, and Witts (15) describes the nutritional anaemia of children as being produced by iron deficiency; the scorbutic anaemia through deficiency of C vitamin; tropical nutritional anaemia as being the result of a manifold deficiency; the pernicious anaemia through deficiency of liver haematopoietic principle or principles; the anaemia met with in disturbances of gastric secretion, in intestinal diseases such as: stenose, ulcera and parasites (he only quotes anaemia from Botriocephalus), fatty diarrhea, diseases of the coecum, chylous diarrhea, pancreatogenic diarrhea, gastroeolic fistula, as well as in resection of intestine, as being isolated or manifold deficiencies all arising from defective digestion of haematopoietic principles; the anaemia of pellagra through deficiency of B vitamin and, finally, the anaemia of thyreoid diseases due to deficiency of thyroxin.

The ankylostomotic anaemia, however, was not considered in this

paper and, in fact, the most modern ideas on this helminthiasis still continued to turn around the two classical doctrines — the toxic and haemorrhagic theories.

III. — PATHOGENESIS OF ANKYLOSTOMOTIC ANAEMIA

It is really surprising that facts, so closely analogous to those observed in ankylostomiasis, already verified in 1890 and ascertained and accounted for by Whipple in 1928, did not lead the investigators of this matter to the search of a similar mechanism for the uncinariotic anemia, so as to point out the deficient haematopoietic factor of food in the hookworm disease.

In our opinion, in this case we have a striking instance of the paralysing rôle, on the progress of knowledge, of an erroneous, premature idea, lacking a firm experimental support, but, owing to its apparent accomodation to the explanation of certain facts, it obtained a large increment among tropicalists and succeeded in being the doctrine mostly agreed upon in these last times, even among specialists in the matter. Our intention is to make reference to an alleged existence of toxins which, being secreted by the helminthes, would act upon bone marrow paralysing it or changing it greatly. Authorities like Langen, Fülleborn, Morawitz, Itami, Flu, and even Whipple (16) (toxins produced by the intestinal flora) prior to his investigations of 1928, introduced this doctrine into all treatises on Tropical Medicine; being a pathogenic theory, it contaminated all notions concerning this verminosis.

This notion was so strongly enjoined upon the minds that the Japanese author Kobayashi (17) in 1929, though he verified the almost total uselessness of the elimination of the helminthes upon the anaemia and the surprising action of iron in this disease, (which facts would obviously lead any investigator without preconceived ideas to the notion of a deficiency of a haematopoietic principle), makes references to the cause of anaemia in this helminthiasis, in quotations like the following: —

> « . . . which, most likely, has its reason in the decreased incitation of hematopoiesis on account of the parasital toxins, wherefrom a slight weakening of the regenerative capacity of blood is derived.
>
> The resistance of the red cells is almost the same as it was before the vermifugal treatments. Consequently, I suppose that the influence of the toxins continues during this time ».

One of the many hypotheses in support of this theory was that the toxin remained active in the organism, even after the elimination of the helminthes secreting this toxin. A great number of necessary hypotheses is a sure sign of the impeding failure of a theory.

One of the most perfect criticisms of the toxic theory was lately produced by one of its earlier partisans (Langen), one of those who were closely engaged, especially, in the pathogenesis of this disease.

> « The haemorrhagic theory is of value to a certain degree, because nobody denies a certain loss of blood by the intestine, but the theories based upon the existence of toxins are all, still, pure hypotheses; up to the present, no one has yet succeeded in verifying this substance said to be the cause of ankylostomotic anaemia.
>
> Still, for good reasons, we believe that the substances extracted from ankylostoma and producing anaemia in animals have nothing to do, at any rate directly, with the anaemia observed in ankylostomiasis.
>
> Up to the present, in no other blood disease has the verification of a similar substance been achieved. The idea of toxin comes from bacteriology and, without any further examination, this idea was transferred to haematology.
>
> Summarizing the question of the toxic theory as a cause of ankylostomotic anaemia, we may state that this theory is supported exclusively by clinical arguments; still, up to the present, no proof, thoroughly experimental, has been produced as yet ».

Kobayashi's results caused impression upon us, as he first showed the little influence of the expulsion of helminthic parasites on the blood image. The cure of anaemia, independent of the expulsion of the worms, induced us to interpret the facts already observed in this disease as resulting from the deficiency of this repairing substance in the organism.

Having met with several facts which may be accounted for in this manner and which until then were obscure and a point of discrepancy among the authors, we announced in a preceding note (18), by way of hypothesis, a causal relationship between an alimentary heamatopoietic factor in deficiency and ankylostomotic anaemia. Through facts which now became more numerous, more important and more demonstrative, we were even induced to believe that there was not a

deficiency of factors, but of one sole factor, at least of one primordial factor, which we believed to be iron *.

In the same month of the publication of our note, the paper of Rhoads and Castle (8) appeared, in which paper the authors state that the facts observed by them suggested that the most important factors in the etiology of the disease were in the gastro-intestinal disturbances and in a deficiency of food. They include ankylostomotic anaemia in anaemia arising from deficiency, when they write: —

> « Since it was demonstrated that the intramuscular injection of red blood cells into these patients produced increased blood formation, it is logical to assume that the effect of blood loss produced by the hookworm may be significant as a loss of potenial haematopoietic factors leading to defective blood formation ».

Ottenberg (19) on the basis of the aforesaid paper, states: —

> « That continued anaemiae due to simple blood loss is essentially an iron deficiency is now well recognized ».

---

* Dr. C. Perissé (Folha Medica, 1933, 14, 473), making reference to one of our works, states that we, apart from confirming Kobayashi's experiments (which, by the way, is expressed in our note) repeated those of Rhoads and Castle. The minutiae of the recorded data, referring to these quoted works, can only be interpreted as a hint because we have not quoted these latter authors.

In the case in question, we think it prudent to elucidate completely this matter, mainly to the conclusion drawn by Ottenberg from the work of Rhoads and Castle.

He alone who did not read the original paper in question may be ignorant of the fact that it was presented in May, 1932, in the « Proceedings of the twenty-fourth annual meeting of the American Society of clinical investigation held in Atlantic City » and issued only in July of the same year, in the « Journal of Clinical investigation ».

The publication, consequently, was made in the same month of our first note, the latter, by the way, being published in a weekly review at the very beginning of the first week of that month (July, 2nd.). For the effects of priority, it seems to us to be evident that only the date of the publication may be of value, as on the contrary one never can be sure of the priority in any work whatever. As as instance we will mention the upright custom observed with regards to this matter in questions of zoology.

The question we really consider of our direct responsibility is not any therapeutical innovation, but the pathogenic interpretation of ankylostomotic anaemia which we affirm to be of deficiency origin (iron deficiency). The only author who categorially states that ankylostomotic anaemia is essentially due to a martial deficiency is Ottenberg (1933), on the basis of Rhoad's work quoted above. In case of confirmation of this fact, we have no doubt in stating that, as far as we know, we were the first to state it in a direct manner, moreover because Rhoad's work does not refer expressly to a martial deficiency but solely that the results suggested to him that the anaemia of uncinariasis belongs to the group of deficiency anaemiae.

Nevertheless, it seems to us that, as regards ankylostomotic anaemia in which another and very different viewpoint was always taken into consideration, a deficiency, a straightforward and simple deficiency, should have a larger documentary evidence based upon more varied facts, in order to enable one to state that in this disease a continual blood loss induces an essential deficiency of iron.

From our works, or from those of Rhoads and Castle, we may, by no means, generalize either that every anaemia due to mere blood loss is essentially an iron deficiency, or that ankylostomotic anaemia arises solely from a mere, though continual, loss of blood.

We have seen above the prudence of the ideas of Rhoads and Castle, who make no direct reference to iron deficiency, but to potential haematopoietic factors (factors and not one factor).

Thus, we also announced, by way of mere hypothesis, that ankylostomotic anaemia until then considered as being the result of a direct biological action of intestinal parasitic helminthes (toxins, haemolysins, blood destruction, or bone marrow destruction, haemorrhages, etc. . . .), should be faced as a simple deficiency of a certain substance.

We, then, sought for observations necessary to show whether this hypothesis can be verified scientifically or not. Our conclusion was that the following studies are necessary in order to verify which actions may be directly imputed to the worm, and which to a martial deficiency: —

1) — Histopathology of bone marrow.
   As is known, in anaemiae induced experimentally by iron deficiency, bone marrow appears intensely hyperplastic with predominance of orthochromatic erythroblasts among the cells of the red series.
   In anaemiae induced by toxins or originated through destruction of bone marrow, this organ presents degenerative, haemorrhagic or even necrotic zones with a scarce number of cells.
2) — Verification of blood modifications, after elimination of the helminth, without any other treatment.
3) — Verification of blood modifications, after iron administration, without elimination of the helminthes.
4) — Verification of the correlative influence of both factors (iron and helminth).
   Is an intense infestation possible without anaemia?
   Is anaemia possible, in spite of a slight infestation or even no infestation at all?

5) — Verification whether experimental anaemia due to iron deficiency resembles that observed in ankylostomiasis.

6) — Verification whether the action of administered iron is not a mere medicamental action, i. e. an action which is antagonistic to that of the helminth.
Therefore, the dosage of iron in the main organs of its metabolism (spleen and liver), becomes imperative.

Our contribution to this matter is constitued by these six fundamental points, less those which have already been investigated. The first was published by us in a preceding work (20), the second and third will take their part in studies in course of conclusion, the fourth is taken into consideration in the present note, whereas to the fifth and sixth we find sufficient data already published by others.

The findings of the fifth and sixth points were presented by the authors who dealt with them, in order to give documentary evidence for doctrines entirely different, without any reference to the notion of deficiency. Therefore we intend collecting them, together with the facts which we have verified, in a covering paper, after the publication of our observations.

OBSERVATIONS

The following are cases of ankylostomiasis, with intense anaemia and intense infestation, turned by means of continued iron administration into parasitic carriers. Though these individuals continue to be intensely infested, there has been a total disappearance of pathological phenomena.

In this question, as regards the value of the result, we judge the observation of a few cases during a long period to be of a greater importance than the observation of numerous cases during a short period; therefore, we selected only five patients but we prolonged our study of them, from five months to one year.

In dealing with cases presenting characteristic clinical features, we judged dispensable a minute and complete examination of them prior to treatment, like that accomplished after the cure of the anaemia.

Out of these five cases, two were straightforward ones of ankylostomiasis, two other presented a positive Wassermann's reaction, and the last was a mixed case of ankylostomiasis and malignant malaria; this patient during our observation fell dangerously ill of lobar pneumonia.

The results, all similar in these cases, show that ankylostomotic anaemia is corrected by iron salts, even in case of the intercurrence of these other diseases, as well as in case of permanency of the helminth in the intestine, which elements do not prevent, nor even interfere with the reparation, sometimes integral, of blood.

Case n.° 1.

Manoel, 11 years old.

Examination of the patient (26-IX-32): He arrived at the hospital in a state of advanced weakness. Visible mucosae entirely discoloured, large oedema of the eyelids and lower limbs (see figs. 1 and 2). Systolic souffle audible on the whole cardiac area. Liver and spleen not enlarged. Geophagy.

Examination of the faeces: Presence of numerous eggs of *Necator* and *Ascaris*.

Examination of blood: See Table 1, in 26-IX-32.

This patient was kept on a diet poor in iron (rice, macaroni, potatoes and milk), and was treated with reduced iron, at the daily dose of 3 grs. After 11 days of treatment the oedema almost entirely disappeared (see figs. 3, 4), and blood already presented signs of regeneration (see Plate I, of 8-X-32). After 2 months of treatment (28-XI-32) the blood image was fairly well improved, as it showed only a slight anaemia; in spite of this, we noted complete disappearance of the oedema and perversion of appetite (geophagy), as well as of the subjective ill feeling of the patient.

He remained in this state, still improving, for 3 months (2-III-33), despite incomplete diet and permanence of parasites in the intestine, as appears from the following examination of the faeces:

Examination of the faeces (2-3-33): Numerous eggs of *Necator* and *Ascaris*.

Blood test in the faeces (Weber's reaction): positive.

In fact, this case cannot be considered as a transformation of a patient into a parasite carrier, as the blood readings are not quite normal. Nevertheless, the intense modifications undergone by this patient, mainly the quick disappearance of the oedema and the permanence during 3 months of a blood image slightly below normal in spite of incomplete diet, supply a strong documentary evidence in favour of the pathogenic mecchanism of this helminthiasis.

Table 1

	Date	Ht. mmc.	Hb. o/o	Hb. grs. 100 cc.	Hematocrit	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Saturation	
11 days	26-9-32	1.34	13	1.8	7	52	13.4	25	Iron reductum, 3 grs. daily. Incomplete diet.
2 months	8-10-32	2.22	34	4.7	—	—	21.2	—	
	28-11-32	3.75	69	9.5	30	80	25.2	32	
3 months	2-3-33	4.82	81	11.2	37	77	23.2	30	

Case n. 2.

Benedita, 10 years old.

Examination of the patient: Very pronounced general weakness. Visible mucosae totally discoloured. Oedema of the eyelids, face and lower limbs. Mesosystolic souffle audible on the whole cardiac area. Spleen and liver not enlarged.

Examination of the faeces: Presence of numerous eggs of Ankylostoma.

Wassermann's reaction: positive.

Examination of blood: See Table 2, in 25-IX-933

In the first period of treatment the patient was kept on usual diet, but without meat. Ammoniacal ferrous sulphate was administered in a daily dose of 1 gr. In the second period (from 4-XI-33 to 3-1-34) diet was complete. After the treatment of one month and ten days, the blood image changed very materially presenting only a slight difference below normal readings. This image was improved and remained so during 5 months.

In the third period (from 4-I-934 to 3-IV-934) only 0,2 gr. of ammoniacal ferrous sulphate was administered. In the fourth period (4-IV-934 to 5-V-934) 0,05 gr. of the same salt was administered and in the last period (5-V to 12-VI-934), other time 1 gr. daily.

Table 2

	Date	Ht. mmc.	Hb. o/o	Hb. grs. 100 cc.	Hematocrit	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Saturation	
1 month 10 days	25-9-33	2.52	20	2.7	14	56	10.9	20	Ammoniacal ferrous sulphate, 1 gr. daily. Diet without meat.
2 months	4-11-33	4.10	69	9.5	31	76	23.2	30.5	The same. Common diet.
3 months	3-1-34	4.78	78	10.7	34	71	22.5	32	The same. 0,2 grs. daily Common diet.
1 month	3-4-34	4.74	77	10.6	35	74	22.4	30	The same. 0,05 gr. daily Common diet.
1 month 10 days	3-5-34	4.10	65	9	33	80	21.9	27	The same 1 gr. daily. Common diet.
	12-6-34	4.70	74	10,2	36	77	21.8	28.5	

Case n. 3.

Charneca, 55 years old.

Examination of the patient (16-VI-33): Extensive oedema of the lower limbs. Visible mucosae quite discoloured. Mesosystolic souffle audible on all foci. Gallop rhythm. Liver not enlarged. Spleen palpable.

Examination of the faeces: Presence of numerous eggs of *Necator* and *Ascaris*.

Wassermann's reaction: negative.

Investigation of haematozoa: presence of plasmodium falciparum rings.

Examination of blood: See Table 3, in 16-VI-933.

In the first period of observation (from 16-VI-33 to 11-IX-33) hydrochlorate of quinine and ammoniacal ferrous sulphate were administered in the respective daily doses of 1.5 and 0.4 grs. daily. During this period the patient was attacked by a severe lobar pneumonia.

At the end of this time (nearly 3 months), quinine was suspended as well as the symptomatic treatment of the pneumonia, as the patient recovered from these two diseases. The examination of the faeces, however, still showed the permanence of a considerable number of helminthes.

The administration of ammoniacal ferrous sulphate in the daily dose of 0.4 gr. continued until 20-VII-33, passing after that to the daily dose of 0.8 gr. By the latter doses the blood readings were maintained normal during 5 months and 20 days, after which time our observation could not go on because the patient applied for discharge.

Table 3

	Date	Ht. mmc.	Hb. o/o	Hb. grs. 100 cc.	Hematocrit	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Saturation	
3 months	16-6-33	1.51	16	2.2	9	59	14.4	24.5	Ammoniacal ferrous sul.
5 months 20 days	11-9-33	4.39	67	9.2	31	70	21	29.5	phate, 0,8 grs daily.
	2-3-34	5.15	82	11.3	38	74	22	30	Common diet.

Case n. 4.

Oscar, 8 years old

Examination of the patient (1-IX-33): Visible mucosae discoloured. Oedema of the eyelids and lower limbs. Mesosystolic souffle. Pulsation of the cervical vessels. Liver and spleen not enlarged.

Examination of the faeces: Numerous eggs of Ankylostoma and rare eggs of Tricocephalus.

Stern's reaction (syphilis): positive.

Examination of blood: See Table 4, in 31-VIII-933.

Ammociacal ferrous sulphate in the daily dose of 1 gr. was administered, the patient being kept on usual, complete diet. After twenty-one days of treatment, he represented a blood image approaching normal, complete disappearance of oedema and excellent feeling. The blood image continued the same until 28-XII-33 (nearly three months), after which time only 0,2 gr. of ammoniacal ferrous sulphate was administered, i. e. a dose five times less than the initial. In spite of this, the haematologic aspect continued the same until 3-IV-34 (3 months and five days). During the ensuing period (from 4-IV-34 to 4-V-34) only 0,05 gr. of ammoniacal ferrous sulphate was administered. In the last period (5-V-34 to 12-VI-34), other time 1 gr. of the same iron salt was administered.

Table 4

	Date	Ht. mmc.	Hb. o/o	Hb. grs. 100 cc.	Hemato-crit	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Satura-tion	
21 days	31-8-33	2.53	23	3.2	14	56	12.7	23	Ammoniacal ferrous sulphate 1 gr. daily. Common diet.
3 months	22-8 33	3.96	72	9.9	33	83	25.1	30	
3 m. 5 days	28-12-33	4.70	79	10.9	35	75	23.2	31	The same 0,2 grs. daily Common diet.
1 month	3-4-34	4.78	77	10.6	36	75	22.2	29.5	The same 0,05 grs. daily. Common diet.
1 month 10 days	3-5-34	4.55	70	9.6	35	77	21.2	27.5	
	12-6-34	4.46	76	10.5	35.5	80	23.6	30	The same 1 gr. daily. Common diet.

Case n. 5.

Arnaldo, 25 years old.

Examination of the patient (3-VI-33): General weakness. Dizziness. Head-ache. Visible mucosae discoloured. Mesosystolic souffle. Spleen and liver not enlarged.

Examination of the faeces: Presence of very numerous eggs of Ankylostoma.

Wassermann's reaction: negative.

Examination of blood: See Table 5, of 3-VI-33.

The first period of this observation was made, the patient remaining on usual diet. Ammoniacal ferrous sulphate was administered in

the daily dose of 0.6 gr. This period lasted from 5-VI-33 to 5-IX-33 (3 months), after which time the blood image and the general state of the patient could be considered as being practically normal. The second period lasted from 6-IX-33 to 29-XI-33 (two months and thirteen days), during which time the normal blood image remained the same, despite the permanennce of worms. The third period lasted from 30-XI-933 to 3-IV-934 (four months), during which time the same blood image was maintained by the administration of only 0.3 gr. of ammoniacal ferrous sulphate. In the last period (from 4-IV-34 to 14-VII-34), consequently 3 months and 10 days, iron administration was suspended and the patient was kept on a diet rich in this metal (2 underdone beefsteaks and two eggs daily, apart from the habitual diet).

Table 5

	Date	Ht. mmc.	Hb. o/o	Hb. grs. 100 cc.	Hema-tocrit	Ind. Volume	Ind. Hemogl.	Ind. Satura-tion	
3 months	3-6-33	3.40	30	4.1	17	50	12.2	24	Ammoniacal ferrous sul. phate, 0,6 grs. daily Common diet.
2 months 13 days	5-9-33	4.88	83	11.4	38	78	23.4	30	
4 months	29 11-33	4.85	88	12.1	36.5	75	25	33	The same 0,3 grs. daily. Common diet.
3 months 10 days	3-4-34	4.84	94	13	38	79	26.5	34	
	14-7-34	4.95	94	13	41	83	26.2	32	Without iron medication. Diet rich in iron.

RADIOLOGIC AND ELECTROCARDIOGRAPHIC EXAMINATION

(Dr. E. Chagas' contribution)

Case 1. — Manoel.

Teleradiograph at three meters (Thorax). — Considerable enlargement of the cardiac area. Dilatation of all heart chambers. Longitudinal diameter 14.5. Transverse diameter 13. Globate heart. Widened vascular pedicle of the basis. Lungs of normal anatomoradiologic appearance (1-X-932) (Fig. 5). Considerable decrease of the cardiac area. Longitudinal diameter 11.0. Transverse diameter 10.5. Normal vascular pedicle of basis. Lungs of normal anatomoradiologic appearance (24-X-932). Very moderate enlargement of the cardiac area. Longitudinal diameter 11.0. Transverse diameter 10.0. Slight deviation to the right of vena cava superior. Lungs of normal anatomoradiologic appearance (1-XI-933) (Fig. 7).

Electrocardiogram. 27-IX-932: — Total tachycardia. Very low volt-

age of wave T in the three derivations. Electric preponderance of the left ventricle (Fig. 6).

28-IV-933: — Electric preponderance of the left ventricle. Wave T normal (even increased). Total respiratory arhythmia (Fig. 8).

Conclusion: — The former examinations revealed a considerable dilatation of the heart accompanied by functional deficiency brought into evidence by the electrocardiogram. The later examinations show the existence of a vagosympathetic dystonia with good function of the heart.

Case 2. — Benedicta.

Teleradiograph at three meters (Thorax): — Globate heart with sensitive increase of all diameters (longitudinal 12.0 and transverse 10.5). The left border of the heart (the outlines corresponding to the ventricle) is extraordinarily accentuated. The lungs have their normal anatomoradiologic appearance.

Electrocardiogram: — Concordant and homotopic auriculo-ventricular rhythm. Normal conduction. Slight deformation of line S-T II. Total tachycardia.

Conclusion: — Dilatation of the heart. The meaning of the deformation of line S-T in children is obscure.

Case 3. — Charneca.

Teleradiographs at three meters (Thorax): — The first, of (30-VIII-933), shows a considerable lengthening of the aorta which is also opacified and slightly widened. The heart has a flattened form with increase of the transverse diameter (13.5). The left costo-phrenic sinus is veiled, but there is no sign of liquid effusion. The second, of 12-III-934, shows the same signs with regard to the aorta, but the heart has no more the flattened form and its diameters are normal (longitudinal 14.5 and transverse 12.5). The lungs have their normal anatomoradiologic appearance in this second examination.

Electrocardiograms: — The first, of 30-VIII-933, shows a concordant and homotopic, tachycardic auriculo-ventricular rhythm with normal conduction and slight electric preponderance of the left ventricle. The second, of 12-III-934, is quite comparable to the first; tachycardia, though persisting, is of diminished intensity.

Conclusion: — The case in question is one of sclerosis of the aorta (Lues). The modifications of the transverse diameter at the first examination present nothing significative of any myocardic process as,

at this moment, the diafragm considerably forced the heart upward. The electrocardiographic signs are in accordance with the aortic process.

Case 4. — Oscar.

Teleradiograph at three meters (Thorax): — Very moderate enlargement of all diameters of the heart. Longitudinal diameter 9,5 and transverse 8.8. The lungs have their normal anatomoradiologic appearance.

Electrocardiogram: — Concordant and homotopic auriculo-ventricular rhythm. P-R-II-0.16. R-T-II-0.32. R-S-II-0.06.

Conclusion: — Slight total enlargement of the heart (Dilatation?).

Case 5. — Arnaldo.

Teleradiograph at four meters (Thorax): — The first, 5-IV-933, shows a lengthened aorta which is neither opacified nor widened. The heart presents its left outlines (the part corresponding to the left ventricle) slightly accentuated (enlargement of the left ventricle). The longitudinal diameter is slightly increased (13.5). The lungs have their normal anatomoradiologic appearance. The later, 12-III-934, has the same appearance as the former.

Electrocardiograms: — The first, 24-IV-933, shows a concordant and homotopic tachycardic auriculo-ventricular rhythm. Conduction is normal and there is a little deformation of the space S-T-I, II, III. The later has the same appearance as the former.

Conclusion: — Sclerosis of the aorta and possible initial sclerosis of the myocardium. The radiologic and electrocardiographic signs of the heart point to a chronic cardio-aortic process.

In Plate VI we summarized the observations of the four latter cases, observations carried out during the periods of maintenance of cure by iron, i. e. in periods when the patients may be considered carriers of Necators. This Plate must be interpreted in a very superficial manner as the data, presented as being normal, are so in a very general way; they comprise the lowest normal figures in woman and the highest normal figures in man. The data presented as being characteristic of ankylostomiasis are those met with by us or by several other authors in cases of greater severity of the disease.

The methods employed in the examination described in Plate VI are the following:

Numbering of red blood cells and of leukocytes was made by means of a common counting pipette and camera of Neubauer. Haemoglobin was dosed by means of Sahli's apparatus, this pigment being transformed into haematin hydrochlorate by means of decinormal hydrochloric acid. The haematokrit employed was the microhaematokrit of Van-Allen, and we followed the technique recommended by this author. The indices were calculated in accordance with Wintrobe's publications. Numbering of platelets was obtained by verifying the numeric proportion to the red blood cells in slides. With regard to the specific count of leukocytes, we observed in every patient 400 of these cells. Coagulation time was taken by placing blood on a watch glass and by verifying clot formation every thirty seconds; hemorrhage time was observed according to Ducke's technique, and viscosity by means of the viscosimeter of Hess. As to globular resistance we employed a particular process which we shall describe in detail in another paper. For the verification of the percentage of reticulocytes we used the vital staining with brilliant cresyl blue, and afterwards we stained with May-Grünwald's. The dosage of proteins was carried out by means of Reiss' technique with refractometer Abbe-Zeiss and the dosage of lecithin according to a mixed method (extraction by means of Bloor's technique and dosage of phosphorus according to the technique of Fiske and Subbarow. Lecithin was calculated through the values in phosphorous rating). The number of eggs in the faeces was verified by Stoll's process.

INTERPRETATION

Case 1. — Martial medication with large doses, in 11 days, produced a remarkable improvement of general condition, mainly of oedemas (see Figs. 3, 4); in 2 months and 11 days a clinical cure was induced, which was maintained for more than three months. The examination of the faeces showed that, during observation, the number of parasites did not decrease.

Case 2. — Administration of ammoniacal ferrous sulphate, in the daily dose of 1 gr., produced clinical cure in 1 month and 10 days, which condition was maintained for more than 2 months. A dose five times less (0.2 gr. daily) still maintained the blood readings for more than 3 months. Administration of a dose four times less than the latter (0.05 gr. daily), though preventing the sudden decrease of haematic indices, did not succeed in maintaining them during 1 month. The administration of 1 gr., during one month more, increased the blood readings to the previous condition. The count of eggs in the faeces, made on

	Age (years)	Red blood cells (Millions)	Hemogl. em grs.	Hematocrit o/o	Indices			Withe blood cells (Thousand)	Blood pl tlets (Thousand
					Volume, uc.	Hemogl. yy	Saturation, o/o		
NORMAL		4.4-5.3	11-13	35-44	80-87	24-26	30-32	6.5-7.5	200-300
Obs. 2 - Benedicta	10	4.75	11	37	78	23.2	30	12.0	125
Obs. 3 - Charneca	55	5.15	11,3	38	74	22	30	7.2	136
Obs. 4 - Oscar	8	4.60	11	36	78	24	31	7.6	212
Obs. 5 - Arnaldo	25	4.85	12,2	38	78	25.2	32	6.9	150
Hookworm disease (Severe cases)		1.5-2.5	2-4	7-15	50-60	10-14	20-22	6.5-10.	

Table 6

iscosity	Globular resistence			Erythrocytometry. (Diameter in micra, results o/o)						Reticulocytes o/o	Ser protei o
	Minimum	Medium	Maximum	5.17	6.08	6.88	7.56	8.22	8.80		
.5-4.5	44	36	24	—	2	11	77	9	1	0.5-2	7.5
3.1	40	36	22	—	2	22	72	4	–	1	7.
3.9	44	36	20	—	1	18	72	8	1	0.6	7.
3.6	42	36	20	–	9	40	49	2	2	2,2	8.
3.6	42	36	22	—	1	10	73	12	4	1.4	8
2-3	44	32-28	14	4	34	33	26	2	1	2-5	6-

Serum lecithin	No eggs p. gr. faeces	Number of hookworms elimi-nated	Time of clinical cure	Time of manu tention with great doses of iron	The same with small doses of iron	The same with diet rich in iron
220-340	—	–	—	–	–	—
350	30.000	730	1 m. 10 days	5 months	3 months	—
260	25.000	–	3 months	5 m. 20 days	–	—
225	26.000	1.025	21 days	3 months	—	—
220	40.000	Vermifuges not yet administe-red	3 months	2 m. 1/2	4 months	3 months 10 days
50-70	5.000 or more	—	–	–	–	—

21-II-934, 4-V-934 and 13-VI-934, did not present great variations, disclosing the number of 35.000 eggs per gram of faeces.

Case 3. — Administration of 0,8 gr. of ammoniacal ferrous sulphate, during the intercurrency of two other morbid entities (malaria and pneumonia), succeeded in increasing the blood readings and in producing a clinical cure of the ankylostomiasis in 3 months, this condition being maintained for more than 5 months and 20 days. Examination of the faeces always showed a large quantity of ankylostoma eggs; the count, made on 3-II-934, revealed 25.000 eggs per gram of faeces.

Case 4. — Administration of 1 gr. of ammoniacal ferrous sulphate produced the cure of the blood in 21 days and maintained it for more than 3 months. A dose five times less (0.2 gr. daily) also maintained the same condition for more than 3 months; yet, the dose of 0.05 gr. daily did not succeed in maintaining the haematic readings during a month, although it prevented their pronounced decrease. After a new administration of 1 gr. daily of the same salt, the condition of the blood appeared as before the previous period. The count of eggs (3-II-934, 4-V-934 and 13-VI-934) presented a slightly variable number of about 26.000 eggs per gram of faeces.

Case 5. — Administration of 0,6 gr. of ammoniacal ferrous sulphate produced clinical cure of the disease in 3 months and maintained it for more than 2 months and 13 days. Half the dose (0.3 gr. daily) maintained normal the haematologic aspect for more than 4 months, after which martial medication was suspended and patient was kept on a diet rich in iron (two underdone beefsteaks and two eggs per diem, beside habitual food); maintainance of normal condition of the blood and of good general condition was observed for more than 3 months and 10 days. This patient continues under observation. The count of ankylostoma eggs in the faeces (3-II, 5-II, 4-V, 19-V and 13-IV-934) presented an average number of 40.000 eggs per gram of faeces.

In conclusion, we were able to verify that administration of ammoniacal ferrous sulphate, in the daily dose of 0.6 gr., is already efficient in adults; in the dose of 0.3 gr. it maintains the haematic condition in adults despite intense helminthic infestation; in the dose of 0.2 gr. it maintains normal the haematic condition in children; in the daily dose of 0.05 gr. it is not efficient to maintain normal this condition in children. Substitution of martial medication by a diet rich in iron is quite possible after normalization of the blood, in order to maintain normal this condition, even in adults.

The interpretation of Plate VI, where all findings of the four last cases are summarized, shows various important modifications pro-

duced in blood by the assimilated iron, despite the permanence of activity of the parasitic helminth.

The first verification concerns the quality of the red blood cell produced after iron administration. The rates showing the volume, the haemoglobin quantity and the concentration of this substance in one red blood cell prove that this blood cell is formed with normal features (perhaps slightly diminished in volume). The number of these red cells per mmc. and the haemoglobin percentage are always very near or even within the normal boundaries. The number of platelets is slightly diminished, but without any really remarkable decrease, i. e. a pathologic one. The coagulation time, the hemorrhage time and the blood viscosity are always within normal boundaries and, in rare cases, approaching normal. The resistance of the red blood cells to hypotonic solutions of natrium chloride, which resistance is always increased in ankylostomiasis, in these individuals presented quite normal readings.

We reported above the importance ascribed by Langen to a disturbance in the metabolism of lipoids and fats, in the genesis of anaemia. As was seen, this author remarks that these substances in the organism strictly depend on food. The deficiency of one of these substances in food is always accompanied by a deficiency of the other. Still, as lecithin is quickly transformed in the metabolic processes whilst cholesterin remains stable, the poverty of these substances in comestibles always induces a simple deficiency of lecithin. Langen observes that in blood of hookworm patients the lipocytic coefficient is always increased owing to lecithin deficiency.

O. Oliveira (27), quoting a work of J. Villela, publishe the following results:

Table 7

	Number of cases	Hb o/o	Total lipoidic extract (o/o in 100 cc. of total blood)	Fatty acids	Cholesterin	Lipocytic coeffic.
Normal individuals	8	80	0.392	0.281	0.111	0.39
Hookworm patients	9	—	0.290	0.174	0.120	0.69

Just as Langen observes, J. Villela's work shows that blood cholesterin is almost normal in ankylostomiasis, whilst fatty acids (such as lecithin) diminish, which modifies the lipocytic constant from 0.39 to 0.69.

We will remark that the lipocytic coefficient of Mayer and Schaeffer is given by the formula $\frac{\text{cholesterin}}{\text{lecithin}}$ or by the formula $\frac{\text{cholesterin}}{\text{free fatty acids}}$; thus, as cholesterin does not vary in blood of the hookworm patient, lecithin or fatty acids may be dosed in order to bring about the aforesaid coefficient.

Dr. G. G. Villela, to whom we are very much indebted, dosed the lecithin in the plasma of our patients. According to the data presented by numerous authors, the normal values of lecithin in plasma are from 175 to 330 mgrs. por 100 ccm. The result of our cases varied from 220 to 350 mgrs. In these cases we deemed dispensable the dosage of cholesterin because this substance, as stated above, does not undergo quantitive changes in this anaemia, it being sufficient to verify the lecithin in order to be able to infer that, despite the permanence of worms, the lipocytic coefficient returns to normal, thus showing that this change is dependent upon the anaemia.

The same verification was made with regards to the percentage of proteins in serum. In only one patient (Case 3) we made an examination before the treatment. From 6.4 grs. per thousand he presented an increase up to 7.3 grs. during the period of maintenance. In the other three patients we observed during the period of maintenance normal figures which observation denotes a probable increase of the total proteins. We believe that before treatment these patients presented a decrease of proteins in serum and this we did, based on the work of G. Villela and C. Teixeira (28), who always observed a decrease in cases of oedema, which symptom was always present in our patients.

Later on, in a more suitable place we shall comment this result thanks to which it becomes fairly evident that a decrease of proteins in the serum of hookworm patients also arises from iron deficiency, and is not a primary cause in the genesis of this anemia.

The roentgenologic examination of the heart and the electrocardiograms were made and interpreted by Dr. E. Chagas, to whom we are very much indebted. Excluding the changes originated by syphilis, only in Case 2 a dilatation of heart was still observed; in the other three cases a complete or almost complete (Case 4) regression of the changes of this organ was verified.

These are the results we must impute to a direct or indirect action (through formation of haemoglobin) of the administered iron.

As regards leukocytes, in three cases we observed figures per cmm. within normal limits, whilst in one case (Case 2) we remarked

a frank leukocytosis. The specific blood count revealed a normal rate both of monocytes and basophiles, but an increase, at times a very considerable one, in the percentage of eosinophiles was remarked accompanied by a great decrease in the percentage of neutrophiles and mainly of lymphocytes. This appearance, by the way, is met with in severe cases of the disease. This fact brings into evidence a direct action peculiar to the helminth.

We will give here an answer to a possible erroneous interpretation of our ideas expounded in other papers, i. e. as if this eosinophilia were caused by a local or general action of toxic origin (we did not state it in an absolute manner): when we deny the existence of this substance, or state the failure of the toxic theory, our intention is only to say that there is no toxin which produces anaemia. Therefore, we only state the inexistence of poisons which would act upon the red blood cells, or in general upon the elements of the red series. The existence of toxins or of specific substances of the worm foreign to the human organism (as the allergic phenomena seem to indicate) which act upon the white series producing a larger formation of eosinophiles is not a fact which points out and, still less, proves a toxic theory of anaemia. We will also mention here that an eosinophilia has not any known relationship with anaemia; it is observed in the most divergent cases of macro-parasitism in which cases there is no disturbance in the elements of the red series.

In all five cases, after the iron treatment, even when blood regeneration was still incomplete (haemoglobin 60 %) we never observed either any disorder of health (and therefore in some cases we consider as the beginning of cure maintaining when patients present this haemoglobin ratio), or even digestive disturbances, or nervous disorders due to nervous origin, already pointed out in order helminthiasis (ascaridiasis, tricocephalasis). Along with the treatment the following symptoms disappeared little by little: head-ache, dizziness, pulsating sensation in the head, general weakness, indisposition to work, oedema, anorexia and — a curious fact — even geophagy. A rather interesting fact is that anorexia is the effect of anaemia and not an adjuvant cause; this proves that the infestation by the helminthes and the gastro-intestinal disturbances conveyed by them have no action upon the appetite, but the latter also depends upon the low haemoglobin rate.

We had our doubts about the innocuosness of iron administration for so long a time. As known, this medicament in small doses produces constipation, and in large doses (reduced iron, daily 3 grs.), on the contrary, produced diarrhea. Only in the beginning of the administration

of large doses of reduced iron we observed diarrhea and intestinal colics, some times violent. The same, however, did not occur with ammoniacal ferrous sulphate, which at the daily dosage of 1 gr. produced none of the aforesaid enteric disturbances. We also observed no harmful effect arising from its continued employment. As during 10 months of observation we did not observe any anomaly arising from iron, we believe that this substance, in all likelihood, may be administered continually for an indefinite time.

DISCUSSION

Since ou first observations we know that rest and the habitual diet of the hospital where we are engaged have not any paralysing influence either upon the progress of anaemia or upon the vitality of the parasite helminth. Consequently, all changes of the haematic image as well as those of the general condition must be directly or indirectly caused by assimilation of iron, administered to the patient.

As is easily seen, — and our results afford confirmation and documentary evidence —, the greater part of the clinical symptoms of ankylostomiasis are decurrent from anaemia not merely because they appear in other anaemia from differing causes but they also depend directly upon the haemoglobin ratio, as they progressively disappear along with the cure of the blood dyscrasia.

In our cases, after normalization of blood, the most varying examinations were made, giving results approaching normal or even normal. In these patients the pathogenic action of ankylostoma and the subjective ill-feeling had entirely disappeared; the patients presented the best disposition to work and, in case of children to play, just as occurs in infestations by inoffensive intestinal macroparasites.

In this way we succeeded in producing experimentally carriers of ankylostoma, and thus in elucidating the preponderant rôle of food in the genesis of anaemia. In fact, in analysing the dietary regimen indicated by the authors here quoted, we see that in regions where severe anaemia are observed, where the disease actually exists, the regimen is constitued by foodstuffs poor in iron, and on the other hand in regions where intense infestations exist but without the anaemic syndrome, the ingested food contains a large quantity of this metal.

That nutrition has a great influence not only on this helminthiasis but also, in a general way, on the whole blood metabolism is a fact which is verified by several authors. The most evident result of these

five cases is that the nutritive substance which acts on blood in ankylostomiasis is iron.

We did not try to modify, with diet rich in iron, the blood image in initial ankylostomiasis. The negative result of such an experiment is clearly understood, as the iron quantity contained in these diets is, by no means, able to exert its influence upon blood. In our opinion, in ankylostomiasis the organism is in a state of martial deficiency, i. e. of very diminished or even exhausted iron reserves. The quantity of these reserves is of a proportional value incomparably greater than the iron contained in food: hence the necessity of massive iron administration and not of milligrams contained even in the richest diets. The contrary is observed after the recovery of the reserve; then, the necessary doses of iron progressively diminish and even a diet rich in iron prevents the disparity of the metabolic equilibrium.

The cases presented show this in a clear way, a circumstance which satisfactorily accounts for the existence of carriers, as in the regions where this fact is verified diet, as already stated above, is always abundant and rich in iron. The influence of the richness of food in iron upon the appearance of anaemia is fairly obvious, as will be seen further on in the case of anaemia of bovines, quite analogous to the case of ankylostomiasis in nature and to the cases here presented.

Apart from these facts drawn from studies upon ankylostomiasis itself or upon other human anaemia, we find some flagrant analogies in diseases of other animals, and we shall here transcribe those which are more closely related with the matter, particular to this note.

As to the factors which involve the distribution of these diseases, a curious finding observed in nutritional anaemia of cattle encounters analogy in the facts descrived above. Aston (21) in New Zealand, Orr (22) and Gunn (23) in the South of Scotland, Dickinson (24) in Tasmania, Neal and Becker (25) in Florida, proved that a certain anaemia observed in sheep and oxen is the consequence of the deficiency of alimentary iron in the pasturages upon which they graze, which deficiency is due to the poverty in this metal of the soil of certain pastures. The animals living there and feeding on grass with scarce quantity of iron present an anaemia, the features of which are similar to those observed in ankylostomiasis.

We, thus, find in this disease of cattle a striking instance of an anaemia consecutive to the deficiency of a haematopoietic factor in habitual aliments.

In ankylostomiasis, which in our opinion essentially obeys the same pathogenic determinism, we observe, just as in this disease of

bovides, a geographical distribution by zones. In infested regions, without anaemia, there is always an alimentation rich in iron, just as there always exists a soil rich in iron in the regions where cattle live in healthy conditions. On the contrary, ankylostomotic anaemia is observed only in regions where foods presents deficiency of this metal, just as occurs with the anaemia of those herbivora.

The demonstration of innocuousness of the infestation by Necator renders perfectly similar the facts described above with regard to the distribution of ankylostomotic anaemia and of nutritional anaemia of cattle. The facts presented in this work, consequently, show that the helminthes, the supposed direct responsible for the severe organic disturbances, may live in human organism in a state of mere inoffensive commensalism and they, moreover, can be reduced to such a state by iron administration to the infested and sick man, all clinical symptoms disappearing progressively.

Essential considerations, especially concerning the innermost mechanism of the genesis of anaemia and the decurrent consequences thereof.

The importance not only of the facts here reported but also of several other facts verified in ankylostomiasis gave rise to our idea about a mechanism of the genesis of anaemia in this helminthiasis, mechanism differring from those accepted until then. We who indicated (18) martial deficiency as the fundamental cause of anaemia, now believe that the main occasional factor of this deficiency is to be found in a dietary deficiency. Firstly, we must answer and document two essential questions which arise immediately:

1.) — Is a deficient nutrition able, of itself alone, to induce anaemia in man with features identical of those observed in ankylostomotic anaemia?
2.) — Alimentary deficiency being the preponderant factor in the genesis of ankylostomic anaemia, which is the interference of the helminthic infestation?

We have already quoted in infants anaemia caused by a mere deficient ingestion of iron (Nutritional anaemia of lactants). Rhoads and Castle (8) find in adults microtyc, hypochromic anaemia, just as that observed in ankylostomiasis, of straightforward nutritional origin. Witts (15) indicates amongst anaemia induced by dietary deficiency, apart from the anaemia of lactants, the scorbutic anaemia and the tropical nutritional anaemia. These anaemia observed in adults, however, require a detailed study for the exclusion of any other cause. But even in ankylostomiasis,

in certain cases of it, the severe anaemia associated with slight infestations seem to indicate the possibility of a simple dietary cause, as in those cases the helminthis action seems to be practically of no effect.

Nevertheless, not every case of deficient nutrition is invariably accompanied by anaemia. It is also known that it is difficult to anaemiate by this process any adult mammal. The same does not occur with fowls, as Cook and Harmon (26) proved in hens. This animal has not the property of reserving iron, and when egg-laying a great decrease of haemoglobin ratio is observed in it. These facts suggest that in more differentiated animals there is a better equilibrium in iron metabolism, owing to the possibility of storing up this metal in the organs (mainly in spleen) and of utilizing it in case of any disturbance in the metabolism of this substance. In fowls only the material intended for eggs induces iron deficiency and consecutive anaemia; as to cattle, a long stay in regions poor in iron is necessary in order to observe the same effect, whilst in man the abundant splenic reserves of this metal are even able to prevent in many cases the appearance of this syndrome.

Thus we are enabled to answer the first question affirmatively, but we must add that anaemia of a straightforward nutritional cause is not observed frequently.

Nevertheless, when in human organism the action of an accessory factor is added to a nutritional iron deficiency, in such cases severe anaemia are always brought about. Various are the factors which are able to interfere in iron metabolism: some by rendering assimilation difficult or even by checking it (action of alpha-dipyridil, when mingled with food, disturbances of hydrochloric secretion of the stomach, lesions of the small intestine, physico-chemical disturbances of the juxtapyloric region), others by eliminating from the economy large quantities of this metal (haemorrhages, exaggerated secretion of organic fluids rich in iron, haemoglobinuria), and others disturbing the intermediary metabolism so as to induce a deficient utilization of the iron which is stored up in the organism (copper deficiency, and most likely certain endocrinous disturbances).

On the strength of the aforesaid, we believe that in ankylostomiasis none of the factors may be considered as the main cause of iron deficiency, which we consider to exist. The main cause lies in the deficiency of iron ingested by the patients along with food. Nevertheless, in examining the biological activities of ankylostoma and necator, we shall find some points of contact between these activities and iron metabolism in the organism, and then we shall easily understand its true and limited action in the genesis of anaemia.

Thus, apart from the action common to all intestinal macroparasites, on the wall of the small intestine lesions occur which are peculiar to this helminth, and these most likely induce a disturbance in the assimilation of food together with slight haemorrhages. This bad assimilation conveys a lesser benefit from the iron contained in nutritive substances; the slight hemorrhages occurring during a long time also drain out from the organism the iron contained in haemoglobin.

In tropical and subtropical regions, where the climate greatly favours the development of these helminthes, or even in cold zones when the conditions of temperature and humidity allow this development, this accessory factor acquires importance in the genesis of the disease. We then shall understand that, in the majority of cases, in organisms predisposed by defective food to nutritional deficiency, with an iron metabolism at the extreme limit compatible with normal, any harmful cause able to repercuss on this metabolism (in tropical regions ankylostomotic infestation is one of the main) produces the appearance of the anaemic syndrome in these individuals.

In the great majority, if not in the totally of severe cases, even before the beginning of the disease we find a deficient dietary regimen which contains insignificant quantities of iron. This fact verified by several authors and mainly by Langen, we have always observed in all cases which have come to our direct knowledge. On the other hand, we have seen that the attention of the authors turn to food rich in iron, when they seek for the verification of the causes which determine the resistance, met with in parasite carriers, to the anaemic process.

It is necessary to state that we have not the intention wholly to eliminate or denny the action of ankylostoma, which would evidently be inconsistent; our only intention is to delimit exactly its true action, which leads us to state that this helminth has a secondary rôle in the genesis of anaemia as compared to iron deficiency in food.

Such is our opinion because, out of these two factors generally associated, one (iron deficiency in food) is the primordial one as it is indispensable and sufficient to induce the anaemic syndrome, whilst the other (helminthic infestation) is secondary as, in the great majority of cases, it is not sufficient and in some cases quite dispensable.

Our experiments here reported finally show in a sure manner the preponderant influence of food, and in this latter the exclusive influence of its iron contents, when we verify that, even in incomplete diet, iron administration cures the disease; moreover, after recomposition of the organic reserves of this metal, a diet rich in this element is sufficient to maintain the state of health.

An important proviso becomes here imperative. When we state that food is a more consequential factor than the helminthic infestation, we mean to refer to the great majority of cases of ankylostomiasis (chronic cases). Evidently, in the disturbances caused by the penetration or immigration of larvae into the organism, or in acute cases of the cases of the disease which present a massive infestation (mainly in children), in these exceptional cases then the disease assumes a particular form which has nothing to do with the classical aspect of chronicity of this helminthiasis. In these rare cases alone a direct and exclusive action may be ascribed to ankylostoma.

Things so standing, how can it be understood why Ankylostoma and Necator for a long time were alleged to be the exclusive and direct cause of all cases of the disease.

A short historical recapitulation will come in our aid in order to elucidate this question. The disease, now called ankylostomiasis, has primordially had the denomination of Intertropical Hypohaemia. This disease, most likely known since the times of the Egyptians, had its etiology cleared up only in 1838, when Dubini, in Italy, discovered in the faeces of several individuals eggs of a parasite helminth, denominating it *Uncinaria duodenale*. As the elimination of this parasite cured the anaemia, uncinaria was alleged to be the exclusive and direct agent of the disease. However, in these cases of cure there was not used, at any rate, the isolated administration of vermicidal remedies. After having verified that iron was one of the constituents of the haemoglobin molecule, in every anaemia this metal was recommended as a remedy. Its excellent results in chlorosis induced the physicians to employ it on a large scale, and therefore they, of course, always have used it in ankylostomiasis.

If Dubini and, later on, the authors who confirmed his work (Perroncito and Wucherer) had sought for eggs of this helminth in a zone of parasite carriers, the sound condition of the individuals examined would certainly have shaken their conviction concerning the etiology of the tropical hypohaemia. Or, if these authors had sought the elimination of the worms avoiding any administration of iron salts, by no means would they have been able to assure, as they did, that the exclusive cause of the anaemia was in this helminthic parasitism.

Up to now, the cure of the ankylostomotic anaemia was obtained by a factor which was thought to be of secondary value in the therapeutical process of this helminthiasis. Iron, like arsenic, was considered a good stimulant of the haematopoietic organs or of metabolic changes, in a general way. The idea that the helminth was the primordial

factor in the genesis of anaemia induced the employment of vermicides at the beginning of the treatment and all regenerative phenomena were ascribed to the elimination of the worms. This doctrine, however, does not agree with the numerous and important facts verified in this disease, facts which indicate, like those presented here, that the fundamental cause of the anaemia depends upon a factor foreign to the activities of the parasite helminth. An iron deficiency in the organism always involves an anaemia with features identical with those observed in ankylostomiasis, whilst even an intense infestation without a simultaneous martial deficiency produces no organic disturbance.

Thanks to these data, it will be much easier to ackowledge in ankylostomiasis a deficiency disease than a disease directly produced by toxins or haemorrhages, as was considered up to the present. Tropical hypohaemia is a more appropriate name for it than ankylostomiasis or whatever other denomination pointing to the preponderant rôle of the worm.

Finally, in summarizing we will state that the iron deficiency in the organism, — the causal factor of the disease —, is mainly induced by food deficiency, as is here documented by us. The parasite helminthes are met with as an adjuvant factor interfering in iron metabolism through some of their biological activities.

The clear understanding of the importance of this manner of viewing the genesis of the disease is afforded by the great modifications which it determines in the prophylactic and therapeutical methods of this anaemia.

We have already indicated the exceptional importance of these facts in the prophylaxis (18) and therapeutics (30) of this disease. As regards the method of treatment, we recommend iron administration prior to the employment of vermicides, and this modification is of vital consequence in severe cases of anaemia.

Once more, we will here insist on the substitution of the classical prophylactic methods by the continued employment of iron in ankylostomotic regions. In man, the removal from an infested zone, is evidently not able to cure the disease, as it occurs with the above quoted anaemia of cattle. These herbivora are under a more restrictive dependency upon the environment, and a larger amount of alimentary iron is already sufficient for the cure of the blood. In man, the same does not occur, and in order to normalize the iron reserves large quantities of this metal must be administered; but, as we have demonstrated in this paper, after normalization of blood readings, the iron quantity necessary for maintenance is incomparably less. Thus,

a therapeutical administration of iron (large doses) must be followed by an administration of maintenance (small doses), which method renders easy and practical the employment of this substance in prophylaxis.

It may be that these notions concerning the innermost cause of ankylostomotic anaemia, i. e. considering nutrition as the more consequential factor than the helminthic parasitism, encounter difficulty in meeting with acceptance amongst the investigators, or may even be considered exaggerated. Nevertheless, as these notions gather and account for numerous controversial facts shedding light on the question and thus enabling new attainments and also because we consider them useful enough for the correct interpretation of the etiopathogenesis of the Intertropical Hypohaemia, we do not hesitate a single moment in bringing them forward here.

SUMMARY

We epitomized the principal data which document the existence of parasite carriers in ankylostomiasis, the rôle of nutrion in this disease and in anaemia in general, and also the various ideas concerning the pathogenesis of this verminosis.

We presented five cases of ankylostomiasis associated by severe anaemia (Hb. from 13 to 30 %), cured and so preserved by means of daily iron administration for a long time (3 to 10 months), despite the persistence of very intense infestations (25 to 40 thousand eggs of ankylostoma per gr. of faeces). During the period of maintenance, different examinations were made which always presented normal readings or approaching normal. The only exception was the verification of intense eosinophilia in peripheral blood.

Thus then are determined which disturbances may be corrected by iron and which derive from a direct action of the parasite worm.

Finally, the secondary action of the helminth is discussed with regard to the preponderant influence of food, laying stress on the essential importance of the richness of diet in iron.

CONCLUSIONS

1) — It is a fact sufficiently documented that in certain regions of the globe there are individuals intensively infested by *Ankylostoma duodenale* and *Necator americanus* without any disturbance of blood or of the general health.

2) — The factor which prevents anaemia is met with in the food habitual in these regions.

3) — Even in an individual with 40 thousand eggs of ankylostoma per gr. of faeces we succeeded in raising up the haemoglobin percentage from 30 to 90 %, and in preserving it during 10 months. For this purpose, we employed an iron salt in doses progressively decreasing until we replaced it by a diet rich in this metal.

4) — This last attainment shows that in the aforesaid diet the active nutritive substance is iron.

A diet rich in iron, when the organic reserves of this metal are not exhausted, maintains the condition of health, in spite of intense intestinal parasitism by helminthes. On the contrary, it is known that a diet poor in iron may in certain conditions produce of itself in man an anaemia exactly alike to that observed in ankylostomiasis.

5) — We must consider as depending upon anaemia not merely the symptoms ascribed so far to same (cardiac and circulatory disturbances, dyspnoea, anorexia, abundance of urine elimination, pallor of skin and mucosae, fever, headache, indisposition to work, dizziness, oedema, general weakness and even geophagy), but also the chemical disturbances of plasma (decrease of proteins, fatty acids and lecithin).

6) — The results presented show that the primordial factor in the genesis of the Intertropical Hypohaemia, afterwards denominated Ankylostomiasis, lies in a dietary deficiency which produces an iron deficiency in the organism, thus conveying an anaemia which in its turn, determines the main symptoms of the disease.

7) — Although the helminth is imputed as the single etiologic agent of ankylostomiasis, the direct action of the parasite, in the genesis of anaemia, is of very slight effects, always fairly less consequential than those due to the preponderant action of alimentary deficiency.

EXPLANATION OF PLATES LX — LXI

PLATE LX

Figs. 1 and 2 — Case 1. Manoel, 11 years old. Large oedema of the face and lower limps. Ascites.

Figs. 3 and 4 — The same patient 11 days after iron treatment, without elimination of parasite helminthes. Figs. 1 and 3 are not

be perfectly compared, as the photographs were made at a slightly different distance, nevertheless, the disappearance, almost complete, of the oedema may be clearly seen.

PLATE LXI

Fig. 5 — Radiograph made before treatment. A considerable enlargement of the cardiac area is seen, with dilatation of all heart chambers. Longitudinal diameter 14,5. Transverse diameter 13.

Fig. 6 — Electrocardiogram made before treatment. Total tachycardia. Very low voltage of wave T. Electric preponderance of the left ventricle of heart.

Fig. 7 — Radiograph made after 23 days of martial medication, without elimination of helminthes from intestine. Considerable decrease of the cardiac area. Longitudinal diameter 11. Transverse diameter 10,5.

Fig. 8 — Electrocardiogram made after martial treatment. Electric preponderance of the left ventricle of heart. Wave T normal (even enlarged). Total respiratory arhythmia.

Typ. do Instituto Oswaldo Cruz — Rio de Janeiro — Brasil.

In Memoriam

Manoel de Castro e Silva

Desenhista-chefe do Instituto Oswaldo Cruz

Manoel de Castro e Silva, a quem devem estas Memorias grande parte das ilustrações dos trabalhos nelas publicados, faleceu prematuramente a 12 de maio do corrente ano e com ele perde o Instituto Oswaldo Cruz um dos seus mais devotados auxiliares tecnicos.

Esta instituição assinala, com profundo reconhecimento, a obra meritoria de Castro e Silva, já consagrada por numerosas reproduções de seus desenhos na literatura cientifica contemporanea, salientando a perspicacia e acuidade com que, á vista desarmada ou com o auxilio de instrumentos, soube ver e fixar, com fidelidade e minucia, o material em estudo, imprimindo ainda aos seus trabalhos graficos o cunho de uma grande personalidade artistica.